

Methoden zur systematischen
Gesamtprozessentwicklung und
Prozessintensivierung von Extraktions- und
Trennprozessen zur Gewinnung pflanzlicher
Wertkomponenten

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Ingenieurwissenschaften (Dr.-Ing.)

vorgelegt von

M. Sc. Maximilian Sixt

aus München

genehmigt von der Fakultät für Mathematik/Informatik und
Maschinenbau der Technischen Universität Clausthal

Tag der mündlichen Prüfung

06.07.2018

Vorsitzender der Prüfungskommission:

Prof. Dr. rer. nat. Alfred Weber

Institut für Mechanische Verfahrenstechnik

Technische Universität Clausthal

Hauptberichterstatter:

Prof. Dr.-Ing. Jochen Strube

Institut für Thermische Verfahrenstechnik und Prozesstechnik

Technische Universität Clausthal

Mitberichterstatter:

Prof. Dipl.-Ing. Dr. techn. Hans-Jörg Bart

Thermische Verfahrenstechnik

Technische Universität Kaiserslautern

Prof. Dr. Martin Tegtmeier

Institut für Thermische Verfahrenstechnik und Prozesstechnik

Technische Universität Clausthal

Danksagung

So wie jedes andere wissenschaftliche Werk auch, ist diese Arbeit nur durch Teamarbeit und die Unterstützung Vieler möglich gewesen. An dieser Stelle nun ein Versuch mich gebührend dafür zu bedanken.

Einen besonderen Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr.-Ing. Jochen Strube, der meinem Tun stets aufgeschlossen und konstruktiv gegenüber stand, mir die Möglichkeit gegeben hat viel zu lernen und Neues zu entdecken. Bedanken möchte ich mich an dieser Stelle auch bei Prof. Dr. rer. nat. Alfred Weber für die Leitung der Prüfungskommission und bei Prof. Dipl.-Ing. Dr. techn. Hans-Jörg Bart sowie Prof. Dr. rer. nat. Martin Tegtmeier für die Anfertigung der Gutachten.

Ebenso möchte ich meinen Kollegen vom ITVP, M.Sc. Leon Klepzig, M.Sc. Axel Schmidt, M.Sc. Maximilian Huter, M.Sc. Martin Kornecki, M.Sc. Fabian Mestmäcker, M.Sc. Mourad Mouellef und Dipl.-Ing. Steffen Zobel-Roos herzlich danken. Besonders hervorheben möchte ich an dieser Stelle die Unterstützung durch meinen Nachfolger M.Sc. Lukas Uhlenbrock, mit dem ich immer die aktuellen Phytothemen diskutieren konnte. Mindestens genauso wichtig war mein ehemaliger Bürokollege Dipl.-Ing. Holger Thiess, der mich damals als „Junger Wilder“ dabei unterstützt hat, meinen Platz im Institut zu finden. Ebenso möchte ich meinem Vorgänger Dr.-Ing. Iraj Koudous danken, der mich nicht nur in meiner Bachelor- und Masterarbeit auf mein Promotionsthema vorbereitet hat, sondern mir auch den Forschungsschwerpunkt Phytoextraktion im sehr guten Zustand hinterlassen hat, um sofort durchstarten zu können.

Beim Lesen der vorliegenden Arbeit kann man den experimentellen Aufwand der hinter den Ergebnissen steckt nur erahnen. Ohne meine Studenten B.Sc. Carolin Stieg, B.Sc. Marianne Schmitt, B.Sc. Christoph Jensch, M.Sc. Juren Straub, M.Sc. Helena Sach, M.Sc. André Moser, M.Sc. Sebastian Weismann und B.Sc. Sebastian Rettmer wäre dieses Pensum nicht möglich gewesen.

Für viele fachliche Diskussionen von denen die Arbeit entscheidend profitiert hat, möchte ich mich herzlich bei Prof. Dr. rer. nat. Martin Tegtmeier und Dr. rer. nat. Reinhard Ditz danken. Auch meinen beiden Projektpartnern beim Julius Kühn-Institut, Dr. rer. nat. Gennadi Gudi und Dir. u. Prof. Dr. rer. nat. Hartwig Schulz, möchte ich danken.

Einen ganz besonderen Dank gilt dem Laborleiter des ITVP, Frank Steinhäuser, der mit seiner Art allen ein Vorbild sein sollte. Wie man es anstellt, täglich die apparativen/analytischen/experimentellen Problem der Doktoranden und Studenten zu lösen und an zehn verschiedenen Baustellen gleichzeitig zu arbeiten und dabei immer freundlich und zuvorkommend zu sein, ist mir nach wie vor ein Rätsel....

Selbstverständlich geht mein Dank auch an Volker Strohmeyer, Wolfgang Otto und Thomas Knebel für die Werkstatt- und Elektroarbeiten. Für viel wertvolle Unterstützung in Sachen Organisation und nicht zuletzt für viele gute Gespräche, möchte ich mich bei Claudia Lacheta bedanken, die immer sehr viel Geduld mit mir hatte.

Natürlich möchte ich mich auch bei meinen Eltern bedanken, die mich stets bei meinem Tun und der Wahl meines Studium wie auch des Studienorts unterstützt und ermutigt haben.

Ganz wichtig für das Gelingen dieser Arbeit war die Unterstützung durch meine Frau Viktoria, die annähernd jeden Aspekt dieser Dissertation mindestens zweimal mit mir diskutieren musste, aber es auch verstand, mich von Pflanzen, Lösungsmitteln, HPLCs und Extraktoren abzulenken um den Kopf wieder frei zu bekommen. Auch ihr gebührt ein herzliches Dankeschön.

Remscheid, August 2018

Maximilian Sixt

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Motivation.....	1
2. Stand der Technik	3
2.1 Verwendete Stoffsysteme.....	3
2.1.1 Übersicht	3
2.1.2 Einjähriger Beifuß (<i>Artemisia annua</i> L.)	3
2.1.3 Europäische Eibe (<i>Taxus baccata</i> L.)	5
2.1.4 Gewöhnlicher Fenchel (<i>Foeniculum vulgare</i> (L.) MILL.)	5
2.1.5 Weißdorn (<i>Crataegus monogyna</i> JACQ.)	5
2.2 Stoffdatenmodell COSMO-RS	6
2.3 Prozessvarianten zur Gewinnung pflanzlicher Inhaltsstoffe	10
2.4 Fest-Flüssig Extraktion (SLE)	12
2.4.1 Grundlagen.....	12
2.4.2 Heißwasserextraktion (Pressurized Hot Water Extraction - PHWE)	16
2.5 Modellierung der Fest-Flüssig Extraktion.....	19
2.5.1 Distributed-Plug-Flow Modell.....	23
2.5.2 Porendiffusionsmodell	25
2.5.3 Gleichgewichtslinien	27
2.6 Flüssig-Flüssig Extraktion (LLE)	28
2.7 Chromatographie.....	29
2.8 Spektroskopie.....	31
2.8.1 Infrarot Spektroskopie.....	32
2.8.2 Raman Spektroskopie	34
2.8.3 Quantitative Auswertung von Spektren.....	34
2.8.4 Datenvorbehandlung	37
2.9 Feedcharakterisierung.....	38
2.10 Quality by Design (QbD).....	39
3. Material und Methoden.....	42

3.1 Probenpräparation	42
3.2 Fest-Flüssig Extraktion	42
3.3 Heißwasserextraktion (PHWE)	43
3.4 Flüssig-Flüssig Extraktion	43
3.5 Analytische Chromatographie	44
3.6 Spektroskopie	44
4. Ergebnisse und Diskussion	45
4.1 Fehlerbetrachtung	47
4.2 Modellparameterbestimmung	47
4.2.1 Totalgehalt	47
4.2.2 Gleichgewicht	48
4.3 Heißwasserextraktion (PHWE)	49
4.3.1 Potential	49
4.3.2 Modellierung, Simulation und Modellparameterbestimmung	50
4.3.3 Bewertung	55
4.4 Werkzeuge zur Prozessintensivierung und Qualitätssicherung	56
4.4.1 Weiterentwicklung der Modellierung der Feststoffextraktion	57
4.4.2 In-Line Spektroskopie und Advanced Process Control	66
4.4.3 Kombination von Heißwasserextraktion und Nanofiltration	75
4.5 Vergleich von Heißwasser- und konventioneller Extraktion zur Herstellung von medizinisch genutzten Extrakten am Beispiel von Weißdorn (<i>Crataegus monogyna</i> JACQ.)	77
4.5.1 Lösungsmittelauswahl	78
4.5.2 Modellparameterbestimmung bei der konventionellen Extraktion	82
4.5.3 Modellparameterbestimmung bei der Heißwasserextraktion	83
4.5.4 Vergleich von Heißwasserextraktion und konventioneller Extraktion	88
4.5.5 Wirtschaftlichkeitsbetrachtung	92
4.5.6 Aufwandsanalyse	94
4.5.7 Chargenvariabilität	95

4.6 Verfahrensentwicklung zur Extraktion und Aufreinigung von Artemisinin aus Einjährigem Beifuß (<i>Artemisia annua</i> L.)	99
4.6.1 Referenzprozess	100
4.6.2 Modellparameterbestimmung bei der konventionellen Extraktion.....	101
4.6.3 Modellparameterbestimmung bei der Heißwasserextraktion	103
4.6.4 Vergleich von Heißwasserextraktion und konventioneller Extraktion.....	104
4.6.5 Laborstudie zur Aufreinigung des Extrakts	107
4.6.6 Fließbild	118
4.6.7 Pilotierung.....	118
4.6.8 Prozessüberblick	121
4.6.9 Wirtschaftlichkeitsbetrachtung	124
5. Zusammenfassung und Ausblick.....	129
6. Symbol- und Abkürzungsverzeichnis.....	132
6.1 Lateinisch	132
6.2 Griechisch.....	133
6.3 Abkürzungen	134
7. Abbildungsverzeichnis	135
8. Tabellenverzeichnis	139
9. Literatur	140

1. Einleitung und Motivation

Der Bedarf an natürlichen, aus Pflanzen gewonnenen Produkten in Bereichen der Lebensmittel-, Kosmetik- und Pharmaindustrie ist seit vielen Jahren stetig im Wachstum (Kaßing et al. 2012). Selbst Nischenmärkte wie beispielsweise die Herstellung von biologischen Pflanzenschutzmitteln verzeichnen zweistellige Wachstumsraten (Ditz et al. 2017). Pflanzliche Produkte erfreuen sich beim Verbraucher anhaltender Beliebtheit, da sie als natürlich, erneuerbar, gesundheitsfördernd, gut verträglich und biologisch abbaubar gelten (Armbrüster 2017). Um den steigenden Bedarf auch in Zukunft decken zu können, sind Verbesserungen in der Extraktion und der anschließenden Verarbeitung der wertgebenden Komponenten unabdingbar, zumal der Anbau von Nutzpflanzen zur weiteren Veredelung mit dem Anbau von Nahrungsmitteln konkurriert. Potentielle Verbesserungen sind z. B. die Wahl umweltfreundlicher Lösungsmittel, ressourceneffiziente, robuste und gleichzeitig flexible Prozesse, moderne Strategien zur Qualitätssicherung, sowie die Prozessintensivierung. Letztere beschreibt die Entwicklung neuartigen Equipments, Methoden und Prozesse, welche, verglichen zu den etablierten Alternativen, substantielle Vorteile mit sich bringen (Stankiewicz & Moulijn 2002, 2004; Moulijn et al. 2008). Ein häufig auftretender Nachteil von neuartigem Equipment und Methoden ist jedoch, dass häufig keine mathematischen Modelle und Möglichkeiten der Maßstabsvergrößerung vorliegen, woran eine industrielle Umsetzung scheitert (Stankiewicz & Moulijn 2002). Neben der Umsetzung der Projektintensivierung für die Extraktion pflanzlicher Wertstoffe wird auch dieser Punkt aufgegriffen und Lösungen aufgezeigt.

Zum Erhalt einer langfristigen Wettbewerbsfähigkeit ist es vor allem im Hinblick auf die Etablierung neuer Produkte wichtig, ein methodisches Vorgehen bei der Prozessentwicklung anzuwenden, zumal die Auslegung und der Betrieb derzeit etablierter Verfahren vor allem auf Erfahrungswerten beruht (Bart & Pilz 2011; Pfennig 2011). Durch eine methodische und molekülstrukturbasierte Vorgehensweise können Ressourcen eingespart werden, da sowohl die Entwicklungskosten als auch der Zeitbedarf bis zur Marktreife entscheidend davon abhängt, zu welchem Zeitpunkt der Prozessentwicklung bereits richtungsweisende Optimierungsmöglichkeiten erkannt und umgesetzt werden können (Kaßing et al. 2010; Koudous 2017). Ein methodisches Vorgehen bei der Prozessauslegung stellt

zudem sicher, dass hochwertige pflanzliche Erzeugnisse dem hohen Marktdruck in Deutschland auch langfristig standhalten können (Ditz et al. 2017).

Ziel dieser Arbeit ist es, durch ein methodisches, molekülstrukturbasiertes Vorgehen die Prozessauslegung zur Extraktion und Aufreinigung pflanzlicher Wertstoffe anhand ausgewählter Beispielsysteme darzustellen und zu verbessern. Im Fokus stehen dabei die detaillierte Beschreibung und Optimierung industriell unmittelbar umsetzbarer bzw. bereits etablierter Verfahren zur Extraktion. Von anderen Arbeitsgruppen weiterentwickelte Extraktionsverfahren, wie z. B. die Ultraschall- oder die Mikrowellen-unterstützte Extraktion (Chémat et al. 2012; Kaßing 2012; Both et al. 2014; Chémat & Strube 2015) werden hier nicht näher betrachtet.

Die Fest-Flüssig Extraktion wird in dieser Arbeit durch ein bereits etabliertes physiko-chemisches Prozessmodell detailliert abgebildet, simuliert und optimiert. Treten hierbei Effekte auf, die nach derzeitigem Stand der Modellierung nicht berücksichtigt werden können, so werden die theoretischen Grundlagen erarbeitet und das Modell erweitert. Durch ein valides Prozessmodell ist es möglich, die Fest-Flüssig Extraktion in einem weiten Parameterfeld *in-silico* zu optimieren. Dadurch kann zum einen ein erheblicher experimenteller Aufwand eingespart werden, zum anderen tragen physiko-chemisch konsistente Prozessmodelle erheblich zum Grundlagenverständnis der einzelnen Verfahren bei. Zur Bewertung der Verfahren stehen ingenieurstechnische Kennzahlen wie Ausbeute, Reinheit, Selektivität, Lösungsmittelverhältnis und Produktivität im Fokus.

Anhand einer physiko-chemischen Charakterisierung der Extrakte wird eine mögliche Trennsequenz erarbeitet. Hierbei soll die Prozessentwicklung mit kleinen Mengen im Labormaßstab durchgeführt und der Prozessentwurf anschließend im Pilotmaßstab validiert werden. Ziel der Arbeit ist die Methodenentwicklung und die Grundlagenforschung für den direkten Einsatz in der chemisch-pharmazeutischen Industrie. Daher werden alle Verfahren abschließend mittels einer Kostenrechnung bewertet und die etablierten Methoden und Verfahren auf Skalierbarkeit und Allgemeingültigkeit hin überprüft.

2. Stand der Technik



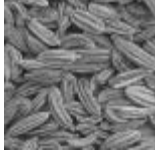

Dieser Abschnitt gibt einen Überblick über die betrachteten Stoffsysteme und die verwendeten Methoden zur Extraktion und Aufreinigung. Ebenso wird das bereits erwähnte physiko-chemische Extraktionsmodell erläutert sowie ein Einblick in die Spektroskopie gegeben.

2.1 Verwendete Stoffsysteme

2.1.1 Übersicht

Eine Übersicht über alle in dieser Arbeit verwendeten Modellpflanzen und der darin vorkommenden Zielsubstanz(en) bietet Tabelle 1.

Tabelle 1: Übersicht über Stoffsysteme.

	Einjähriger Beifuß <i>Artemisia annua</i> L.	Europäische Eibe <i>Taxus baccata</i> L.	Fenchel <i>Foeniculum vulgare</i> L. MILL.	Weißdorn <i>Crataegus monogyna</i> JACQ.
Alle Abbildungen aus (van Wyk et al. 2015)				
Zielsubstanz(en)	Artemisinin	10-Deacetylbaccatin III	Anethol, Fenchon	Hyperosid
Substanzklasse	Sesquiterpen	Taxan	Terpene	Polyphenol
Lokalisation	Blatt, Blüte	Nadel	Frucht	Blatt
Verwendung	Pharmazie (Malaria-Therapie)	Pharmazie (Krebs-Therapie)	Duft- und Aromastoff	Pharmazie (Extrakt gegen Herzschwäche)

2.1.2 Einjähriger Beifuß (*Artemisia annua* L.)

Einjähriger Beifuß ist eine etwa 2 m hohe, einjährige Pflanze mit stark zerteilten Blättern, die vorwiegend in den gemäßigten Klimazonen vorkommt. Hauptwirkstoff ist das Artemisinin, das zwischen 0,01 % - 1,4 wt.-% in der Pflanze vorkommt (Christen & Veuthey 2001). Artemisinin besitzt eine starke antimalaria-, antitumor- und antibiotische Wirkung (Altenhöner et al. 1997; Krishna et al. 2008; Ho et al. 2014; Tu 2017). Gemäß der Literatur befindet sich Artemisinin ausschließlich in den Blättern und Blüten, nicht jedoch im Stängel und in der Wurzel (Liu et al. 2007). Bei den Blättern steigt der Artemisiningehalt gemäß Abbildung 1 (links) von den unteren, alten Blättern, hin zu den oberen, jungen Blättern, an. Da Artemisinin für die Pflanze selbst toxisch ist, befindet es sich in sogenannten Drüsenhaaren auf der Blattoberseite (Abbildung 1 rechts), um nicht mit eigenem lebendem Gewebe in Kontakt zu kommen. Dort dient es als Schutz vor Fressfeinden, Pilzen und anderen Krankheitserregern (Duke et al. 1994).

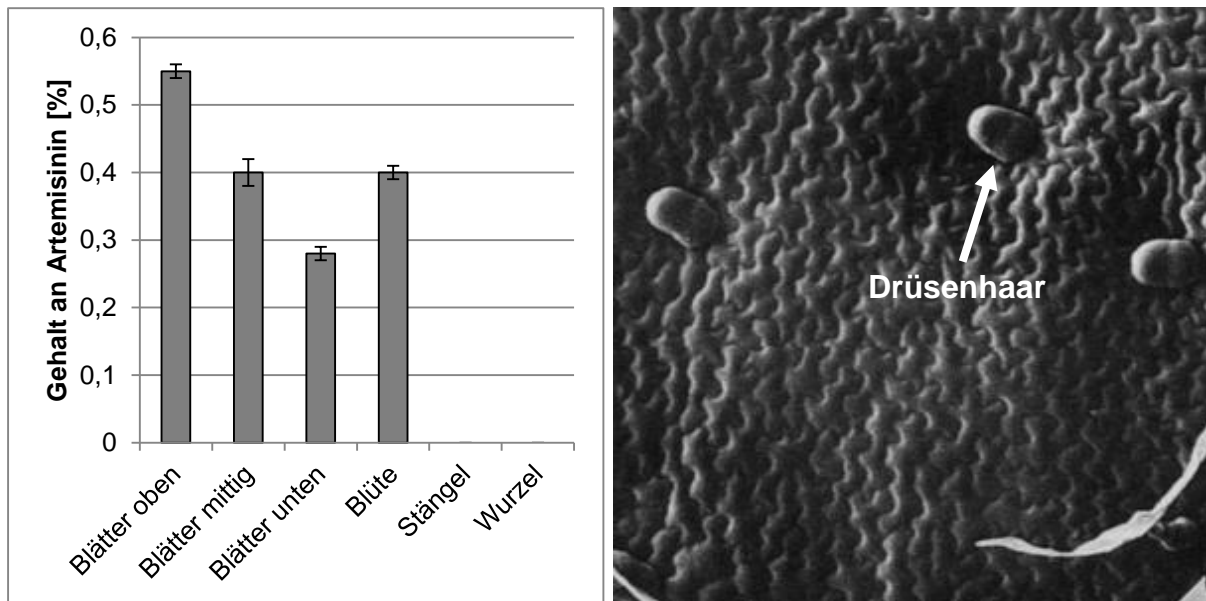


Abbildung 1: links: Wirkstoffverteilung in der Pflanze, nach (Liu et al. 2007), rechts: REM-Aufnahme der Drüsenhaare auf der Blattoberseite, welche das Artemisinin enthalten, nach (Duke et al. 1994).

Das Sesquiterpenlacton Artemisinin wurde zuerst von der chinesischen Wissenschaftlerin Youyou Tu isoliert, die dafür im Jahr 2015 anteilig mit dem Nobelpreis für Medizin geehrt wurde (Nobel Foundation 2015). Charakteristisch ist eine Peroxidbrücke, die in dieser Form bei Naturstoffen sehr selten vorkommt und wahrscheinlich für die Wirkung der Substanz verantwortlich ist (Brown 2006; Ho et al. 2014). Die Strukturformel ist in Abbildung 2 dargestellt.

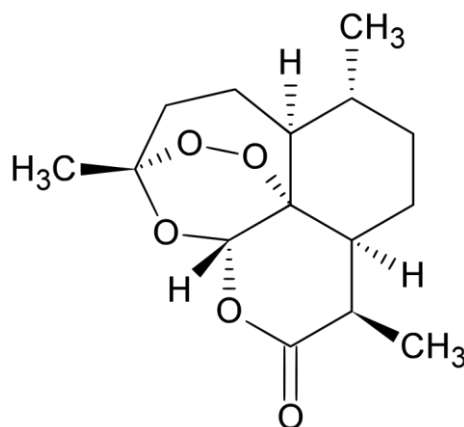


Abbildung 2: Strukturformel von Artemisinin.

2.1.3 Europäische Eibe (*Taxus baccata* L.)

Bei der Europäischen Eibe handelt es sich um ein immergrünes Gewächs, das je nach Standort als Baum oder Strauch wächst. Alle Pflanzenteile mit Ausnahme der roten Samenmäntel enthalten giftige Pflanzenalkaloide, die auch Taxane genannt werden (van Wyk et al. 2015). Als besonders giftig gelten die Nadeln mit einem Taxangehalt von 0,6 - 2 wt.-%. Eines dieser Taxane ist das 10-Deacetylbaccatin III (10-DAB), welches hier als Zielmolekül definiert wird. 10-DAB dient als Edukt für das Krebsmedikament Paclitaxel, welches unter dem Handelsnamen Taxotere® von der Firma Sanofi-Aventis produziert und vertrieben wird. Taxotere® dient vorwiegend zur Behandlung von Brust-, Lungen- und Eierstockkrebs (Hiller & Melzig 2010).

2.1.4 Gewöhnlicher Fenchel (*Foeniculum vulgare* (L.) MILL.)

Bei Fenchel handelt es sich um eine mehrjährige, krautige Pflanze aus der Familie der Doldenblütler. Jede Fenchelart beinhaltet verschiedene ätherische Öle, zu deren Hauptinhaltsstoff Anethol zählt (van Wyk et al. 2015). Weitere Komponenten sind beispielsweise Fenchon, Estragol, α - und β -Pinen. Die Hauptkomponente Anethol ist eine Verbindung aus der Klasse der Phenylpropanoide. Die nach Anis riechende Substanz ist Bestandteil vieler ätherischer Öle und wird häufig als Geruchs- und Aromastoff eingesetzt. Unter anderem dient sie zur Herstellung von Ouzo. Im Körper wirkt Anethol antibakteriell, schleimlösend und spasmolytisch (Fahlbusch et al. 2003). Eine weitere Komponente ist das Fenchon. Die campherartig riechende Verbindung aus der Klasse der Terpene wird vor allem als Duftstoff zur Nachahmung von Fenchelprodukten eingesetzt. Zudem wirkt sie wachstumshemmend auf Bakterien und Pilze (Fahlbusch et al. 2003).

2.1.5 Weißdorn (*Crataegus monogyna* JACQ.)

Der Weißdorn (*Crataegus monogyna* JACQ., *Crataegus laevigata* (POIR.) DC.) ist ein in Deutschland heimisches Rosengewächs. Die beiden Weißdornarten Zweigriffeliger Weißdorn (*Crataegus laevigata* (POIR.) DC.) und Eingriffeliger Weißdorn (*Crataegus monogyna* JACQ.) unterscheiden sich optisch nur sehr wenig voneinander und sind beide in gleicher Weise medizinisch wirksam. Zu den Hauptbestandteilen zählen Dehydrocatechine, Procyanidine und Flavonoide. Besonders die Flavonoide und die Procyanidine sind für die Wirkung als Herz-Kreislauf stärkendes Mittel ausschlaggebend (Wichtl & Bauer 2009). Bei der Behandlung von Herz-Kreislauf-Schwäche wirkt der Gesamtextrakt deutlich besser

als die reinen Wirkstoffe und kann breitbandig gegen eine Vielzahl von Beschwerden eingesetzt werden, für die eine ganze Reihe an synthetischen Präparaten parallel verabreicht werden müssten (Fintelmann & Weiß 2002).

2.2 Stoffdatenmodell COSMO-RS

Bei COSMO-RS (Conductor like Screening Model for Real Solvents) handelt es sich um ein quantenchemisches Modell zur Bestimmung von thermodynamischen Stoffdaten von Reinstoffen und deren Mischungen. Im Gegensatz zu den Gruppenbeitragsmodellen (GCM) wie beispielsweise UNIFAC, werden keine zusätzlichen experimentellen Daten benötigt (Eckert & Klamt 2002).

Während bei den GCMs die Moleküleigenschaften durch Gruppen extrapoliert werden, kann COSMO-RS alle Moleküleigenschaften abbilden. Dazu wird mittels quantenchemischer Methoden ein räumliches Modell der Moleküloberfläche generiert. Dies erfolgt mittels des 1993 von Klamt vorgestellten „Conductor like Screening Models“ (Klamt & Schüürmann 1993). Der quantenchemische Teil des Modells (COSMO) liefert eine Moleküloberfläche, die in einen virtuellen Leiter eingebettet ist. Die Moleküloberfläche wird unter anderem durch ihre Oberflächenladungsdichte σ bzw. σ' charakterisiert. COSMO-RS simuliert anschließend ein Fluid, bestehend aus dicht gepackten Einzelmolekülen unter Berücksichtigung der dabei auftretenden Wechselwirkungen, wie van-der-Waals-Kräfte oder elektrostatische Wechselwirkungen (Klamt & Schüürmann 1993).

Der Ablauf einer COSMO-RS Berechnung ist in einer Veröffentlichung von Eckert dargestellt (Eckert & Klamt 2002). Abbildung 3 stellt eine modifizierte Version des Schemas dar.

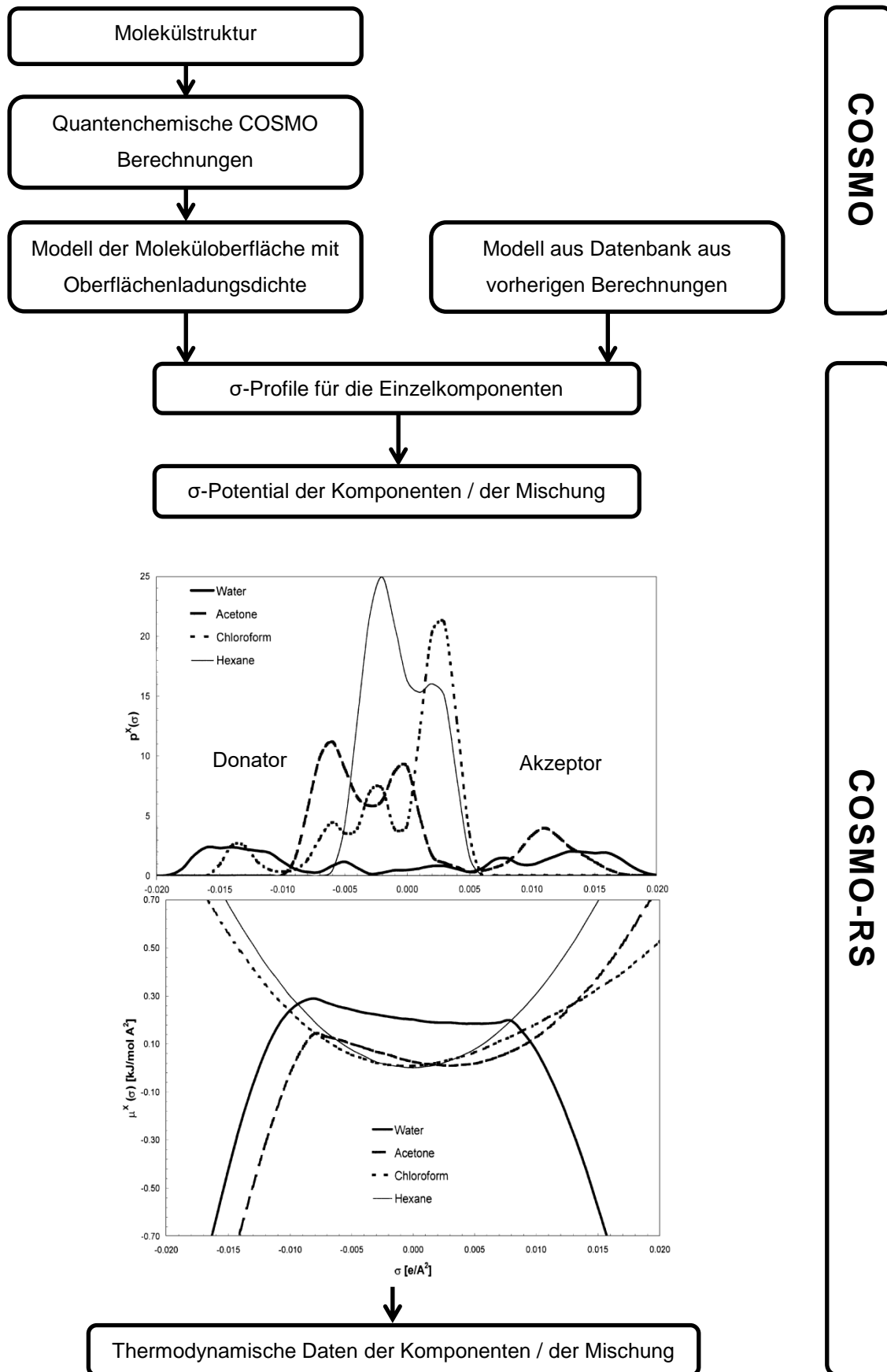


Abbildung 3: Bestimmung von thermodynamischen Werten mittels COSMO-RS, Grundschemata angelehnt an (Eckert & Klamt 2002).

Ausgangspunkt jeder COSMO-RS Berechnung ist ein quantenchemisches Modell der Moleküloberfläche. Aus diesem Modell wird anschließend die Wahrscheinlichkeitsdichte $p^X(\sigma)$ der Ladungsdichteverteilung σ bzw. σ' der Reinkomponenten berechnet. Die praktische Bedeutung der σ -Profile wird anhand zweier Beispiele kurz erläutert. Im Molekül auftretende positive Partialladungen ergeben negative Werte im σ -Profil. Diese entsprechen Wasserstoffbrücken-Donatoren. Dementsprechend sind negative Partialladungen positive Werte im σ -Profil und damit Wasserstoffbrücken-Akzeptoren. Das in Abbildung 3 dargestellte σ -Profil für Wasser ist annähernd symmetrisch um den Nullpunkt und weist zwei Maxima bei etwa $\pm 0,015 \text{ e/\AA}^2$ auf. Dadurch können gleich viele Wasserstoffbrücken-Donatoren mit den entsprechenden Akzeptoren wechselwirken. Dies führt zu einer guten Interaktion der Wassermoleküle untereinander, welche unter anderem den hohen Siedepunkt und die hohe Oberflächenspannung von Wasser erklären. Im Gegensatz dazu ist der Kurvenverlauf für Aceton asymmetrisch. Durch das doppelt gebundene Sauerstoffatom im Acetonmolekül ist zwar ein starker Wasserstoffbrücken-Akzeptor vorhanden, aber nur relativ wenige Wasserstoffbrücken-Donatoren. Die Wechselwirkung der Acetonmoleküle untereinander ist daher schwächer, was unter anderem in einem geringen Siedepunkt resultiert (Eckert & Klamt 2002).

Für die Berechnung thermodynamischer Größen wird das Wahrscheinlichkeitsdichteprofil der Mischung $p_S(\sigma)$ benötigt. Dieses ergibt sich aus der Summe der σ -Profile der Einzelkomponenten X_i , gewichtet mit deren zugeordneten Molenbrüchen x_i . Dies ist in Gleichung (1) dargestellt und beruht auf der Vorstellung, dass alle Moleküle in einen virtuellen Leiter eingebettet sind.

$$p_S(\sigma) = \sum_i x_i \cdot p^{X_i}(\sigma) \quad (1)$$

Da in der Realität kein Leiter zwischen den einzelnen Molekülen vorliegt, resultieren elektrostatische Kräfte aus den Ladungsdichteverteilungen, welche mit Hilfe von Gleichung (2) berücksichtigt werden. Dabei ist a_{eff} die effektive Kontaktfläche zwischen zwei benachbarten Oberflächenelementen und α' ein Modellparameter.

$$E_{\text{misfit}}(\sigma, \sigma') = a_{\text{eff}} \frac{\alpha'}{2} (\sigma + \sigma')^2 \quad (2)$$

Die Wechselwirkungsenergie von Wasserstoffbrückenbindungen wird ebenfalls von COSMO-RS berücksichtigt. In Gleichung (3) sind c_{HB} und σ_{HB} Modellparameter. Mit σ_{donor} und $\sigma_{acceptor}$ werden die Oberflächenladungsverteilungen des Wasserstoffbrücken-Donators bzw. des -Akzeptors berücksichtigt. Letzterer hat stark positive Werte, wohingegen der Donator negative Werte aufweist.

$$E_{HB} = a_{eff} c_{HB} \min(0; \min(0; \sigma_{donor} + \sigma_{HB}) \cdot \max(0; \sigma_{acceptor} - \sigma_{HB})) \quad (3)$$

Mit den Werten der einzelnen Wechselwirkungsarten wird anschließend das σ -Profil über Gleichung (4) in das chemische Potential $\mu_S(\sigma)$ umgerechnet.

$$\mu_S(\sigma) = - \frac{RT}{a_{eff}} \ln \left[\int p_S(\sigma') \exp \left\{ \frac{a_{eff}}{RT} (\mu_S(\sigma') - E_{misfit}(\sigma, \sigma') - E_{HB}(\sigma, \sigma')) \right\} d\sigma' \right] \quad (4)$$

Ausgehend von $\mu_S(\sigma)$ wird anschließend das chemische Potential der Komponente X im System S mittels Gleichung (5) bestimmt, wobei $\mu_{C,S}^{X_i}$ einen Modellparameter darstellt.

$$\mu_S^{X_i} = \mu_{C,S}^{X_i} + \int p^{X_i}(\sigma) \mu_S(\sigma) d\sigma \quad (5)$$

Aus dem chemischen Potential können anschließend alle relevanten thermodynamischen Stoffdaten, wie beispielsweise die Löslichkeit, berechnet werden. Diese wiederum ergibt sich durch Gleichung (6). Die Löslichkeit S_S^X einer Komponente X im Lösungsmittel S hängt von der Differenz der chemischen Potentiale der Komponente X im Lösungsmittel und als Reinkomponente ab (Gleichung (7)).

$$\log S_S^X = \log \left(\frac{MW^X \cdot p_S}{MW_S} \right) + \frac{\ln(10)}{k_B T} [-\Delta_S^X + \min(0, \Delta G_{fus}^X)] \quad (6)$$

$$\Delta_S^X = \mu_S^X - \mu_X^X \quad (7)$$

Die chemischen Potentiale werden von COSMO-RS bestimmt. Daneben fließen Stoffdaten wie die jeweilige Molmasse der gelösten Komponente MW^X , des Lösungsmittels MW_S , sowie die Lösungsmitteldichte p_S in die Berechnung mit ein. Liegt die Komponente im festen Zustand vor, so muss der Schmelzvorgang mit der Schmelzenthalpie ΔG_{fus}^X berücksichtigt werden. Zudem werden die Boltzmann-Konstante k_B und die absolute Temperatur T benötigt (Eckert & Klamt 2002).

2.3 Prozessvarianten zur Gewinnung pflanzlicher Inhaltsstoffe

Pflanzliche Inhaltsstoffe bieten viele Einsatzmöglichkeiten, wie z. B. als Färbemittel, Duft- und Aromastoffe, pharmazeutische Reinstoffe, arzneilich anerkannte Extrakte, Eiweiß- und, Energiequellen sowie Insektizide (Casida 1973, 1973; Millward 1999; Fahlbusch et al. 2003; Hofenk de Graaff et al. 2004; Leistner 2005; Hiller & Melzig 2010; FNR 2013). Der Fokus dieser Arbeit liegt auf der Extraktion und Verarbeitung pflanzlicher Extrakte für das Hochpreissegment, also für Arzneistoffe, natürliche Pflanzenschutzmittel oder Duft- und Aromastoffe. Hierbei kann zwischen zwei Extremfällen unterschieden werden, nämlich der Extraktion und Aufreinigung bis hin zu einer Reinsubstanz und der direkten Verwendung des Extrakts, vor allem als traditionell anerkannte Naturmedizin. Bei Duft- und Aromastoffen sowie Pflanzenschutzmitteln wird oftmals ein Mittelweg beschritten. Je nachdem ob der Extrakt mit NebenkompONENTEN verunreinigt ist oder das Produkt die Aufreinigungskosten, zu Gunsten einer besseren Nutzbarkeit oder, um behördlichen Anforderungen zu genügen, überhaupt wirtschaftlich rechtfertigt, schließen sich einige weitere Prozessschritte nach der Extraktion und Lösungsmittelrückgewinnung an. Die beiden Pfade, hin zum Reinstoff und der direkten Produktion eines Gesamtextrakts, sind in Abbildung 4 dargestellt.

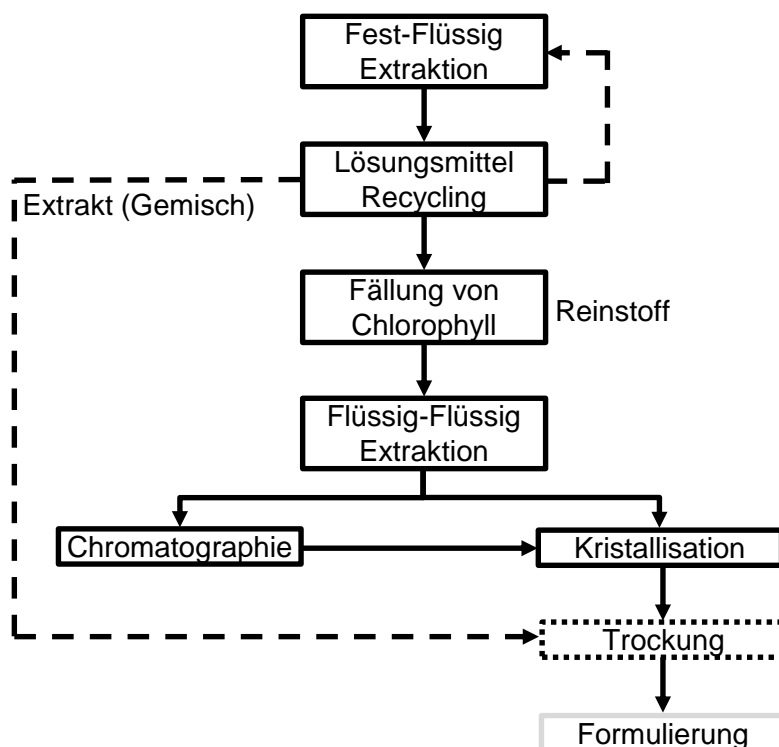


Abbildung 4: Prozessvarianten bei der Gewinnung von pflanzlichen Inhaltsstoffen.

Zu Beginn werden die jeweiligen Pflanzen bzw. ihre Bestandteile mit einem geeigneten Lösungsmittel extrahiert. Im technischen Maßstab werden hierbei vor allem die Perkolation und die Mazeration eingesetzt, welche nachfolgend näher erläutert werden. Wird ein Gesamtextrakt produziert (gestrichelter Pfeil), so folgt üblicherweise nach der Extraktion die teilweise Lösungsmittelrückgewinnung durch Verdampfung, gefolgt von einer Trocknung, an die sich in der Regel direkt die Formulierung anschließt bzw. der Trocknungsschritt selbst der Formulierung dient. Bei flüssig weiterverarbeiteten bzw. verabreichten Extrakten entfällt der Trocknungsschritt. Sollen eine oder mehrere Substanzen in hoher Reinheit aus dem Extrakt isoliert werden (durchgezogene Pfeile), so schließen sich nach der Lösungsmittelrückgewinnung eine Reihe von thermischen Grundoperationen, wie beispielsweise eine Flüssig-Flüssig Extraktion oder eine Chromatographie an. Üblicherweise wird das Produkt am Ende kristallisiert, um es in einen trockenen und damit lagerfähigen sowie handhabbaren Zustand zu überführen, bevor die Substanz final formuliert oder weiter verarbeitet wird.

Beide Pfade sind derzeit etablierter Stand der Technik, sehen sich aber mit Herausforderungen konfrontiert. Zu diesen Herausforderungen zählen unter anderem (Ditz et al. 2017):

- Schwankende Zusammensetzung der Inhaltsstoffe des Pflanzenmaterials, dadurch Bedarf an robusten bzw. schnell justierbaren und gut verstandenen Prozessen mit integrierter, echtzeitfähiger Messtechnik.
- Zunehmende regulatorische Hürden, die den Einsatz bis dato gängiger Lösungsmittel verbieten, somit Wegfall von Freiheitsgraden bei der Prozessführung.
- Anhaltend hoher Preisdruck, vor allem bei arzneilich genutzten Gesamtextrakten.
- Sehr stark marketinggetriebene Produkte, die wenig Spielraum für Prozessoptimierungen und Innovationen ermöglichen.
- Hohe Hilfsstoffkosten.

2.4 Fest-Flüssig Extraktion (SLE)

2.4.1 Grundlagen

Bei der Fest-Flüssig Extraktion (eng. Solid-Liquid Extraction, SLE) pflanzlicher Wertstoffe muss generell zwischen auslaugenden Verfahren und Gleichgewichtsverfahren unterschieden werden. Bei auslaugenden Verfahren, wie der Perkolation, wird das Extraktionsgut ständig von frischem Lösungsmittel durchströmt. Die Durchströmung kann dabei von oben nach unten oder umgekehrt erfolgen. Wird von oben nach unten durchströmt, so entfällt eine unter Umständen aufwändige Pumptechnik, mit der Gefahr, dass sich sogenannte Trockennester bilden und das Pflanzenmaterial nur unzureichend mit dem Lösungsmittel in Kontakt kommt. Dem kann durch das Pumpen des Lösungsmittels von unten nach oben entgegengewirkt werden. Bei hinreichend langer Extraktionszeit können alle Inhaltsstoffe mittels einer Perkolation gewonnen werden. Bei Gleichgewichtsverfahren hingegen, wie beispielsweise der Mazeration, wird eine definierte Menge Lösungsmittel zum Extraktionsgut gegeben. Bei ausreichend langer Verweilzeit stellt sich ein für das Stoffsystem spezifisches Gleichgewicht zwischen der Konzentration der Inhaltsstoffe im Lösungsmittel und im Feststoff ein. Ist dieser Punkt erreicht, so erfolgt kein weiterer Stofftransport ins Lösungsmittel. Der Extrakt wird vom Gut getrennt und dieses, je nach Prozessführung, mit neuem Lösungsmittel versetzt oder verworfen. Die Zeitdauer, bis sich das Gleichgewicht eingestellt hat, kann durch Rühren, Temperatureinwirkung und der Partikelgröße des Pflanzenmaterials gesteuert werden (Kaßing 2012).

Beide Verfahren weisen Vor- und Nachteile auf, die für jedes Stoffsystem gegeneinander abgewogen werden müssen. So kann bei besonders wertvollen pflanzlichen Inhaltsstoffen eine vollständige Auslaugung des Rohstoffs erwünscht sein. Dies geschieht am einfachsten über die Perkolation. Dabei wird aber häufig eine große Menge an Extrakt und demnach eine niedrige Konzentration der darin enthaltenen Inhaltsstoffe in Kauf genommen. Bei der Mazeration hingegen kann, abhängig vom Quellverhalten der eingesetzten Pflanzen, ein konzentrierter Extrakt gewonnen werden. Hierbei wird allerdings das Pflanzenmaterial nicht optimal ausgenutzt, sodass gegebenenfalls eine mehrstufige Extraktion durchgeführt werden muss. Sowohl die Mazeration als auch die Perkolation werden üblicherweise in Tanks bzw. Säulen durchgeführt (Kaßing et al. 2010; Bart & Pilz 2011). Es handelt sich also bei beiden Verfahren um absatzweise betriebene Prozesse. Bei großen

Produktmengen, wie sie beispielsweise bei der Extraktion von Zuckerrüben anfallen, wird die Perkolation auch als kontinuierlicher Prozess durchgeführt. Das Lösungsmittel wird dabei im Gegenstrom zum Pflanzenmaterial geführt. Entsprechende Apparate sind dabei in der Lage, täglich bis zu 17.000 t Pflanzenmaterial zu verarbeiten (Kaßing et al. 2010).

Die Gemeinsamkeit aller Extraktionsprozesse ist der maßgebliche Einfluss der Diffusion. Die Diffusion pflanzlicher Inhaltsstoffe kann mit dem 1. Fick'schen Gesetz beschrieben werden (Atkins et al. 2013).

$$\frac{dn}{dt} = -D \cdot A \cdot \frac{dc}{dx} \quad (8)$$

Darin ist dn/dt der Stofftransport pro Zeit, D der Diffusionskoeffizient, A die Oberfläche, über die der Stofftransport stattfindet und dc/dx der Konzentrationsgradient. Ein hoher Diffusionskoeffizient und vor allem eine hohe Oberfläche der Pflanzenpartikel beschleunigen also die Extraktion. Innerhalb des Partikels kann bei einem konstanten effektiven Diffusionskoeffizienten D_{eff} der Stofftransport in radialer Richtung mittels des 2. Fick'schen Gesetzes beschrieben werden, wie in Gleichung (9) für kugelförmige Partikel dargestellt. Zur Optimierung der Extraktion sollten die Partikel daher so klein wie möglich sein, um lange Diffusionswege innerhalb des Partikels einerseits zu vermeiden und andererseits eine große spezifische Oberfläche der Partikel zu schaffen. Ersteres begünstigt die Diffusion in den Poren des Partikels, letzteres die Diffusion vom Partikel hinein ins Lösungsmittel.

$$\frac{dc_P}{dt} = D_{\text{eff}} \cdot \left(\frac{\partial^2 c_P}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \cdot \frac{\partial c_P}{\partial r} \right) \quad (9)$$

Ist die Zielsubstanz auf der Blattoberseite lokalisiert, wie es beispielsweise beim Artemisinin der Fall ist, so entfällt der Stofftransport in der Pore. Der Stofftransport vom Pflanzenpartikel ins Lösungsmittel hingegen bleibt erhalten. Um den effektiven Diffusionskoeffizienten in den Poren zu berechnen, muss zunächst der binäre Diffusionskoeffizient D_{12} zwischen der Zielkomponente und dem Lösungsmittel bekannt sein. Dieser ist experimentell bestimmbar. Alternativ dazu kann der Diffusionskoeffizient auch durch Gleichungen, wie beispielsweise der Stokes-Einstein Beziehung oder der Korrelation nach Wilke und Chang abgeschätzt werden (Kaßing 2012; Atkins et al. 2013). Die Stokes-Einstein Beziehung ist in Gleichung (10)

dargestellt. Dabei ist k_B die Boltzmann-Konstante, T die absolute Temperatur, η die dynamische Viskosität, π die Kreiszahl und r der hydrodynamische Radius des diffundierenden Moleküls.

$$D_{12} = \frac{k_B \cdot T}{6 \cdot \pi \cdot \eta \cdot r} \quad (10)$$

Der effektive Diffusionskoeffizient ist dann um mehrere Größenordnungen kleiner, da der Stofftransport durch das enge Porensystem limitiert wird (Kaßing 2012). Da der Diffusionskoeffizient nach Gleichung (10) proportional zur Temperatur T ist, bewirkt eine Temperaturerhöhung praktisch immer eine Beschleunigung der Extraktion (Schwister 2010). Ebenso kann ein niedrigviskoses Lösungsmittel schneller in das Porensystem eindringen als ein hochviskoses, wodurch die Extraktion ebenfalls beschleunigt werden kann.

Die Bandbreite an pflanzlichen Inhaltsstoffen, welche durch Extraktion gewonnen werden, kann grob in polar, mittelpolar und unpolar eingeteilt werden. Zur Extraktion von polaren Substanzen wie Zucker, kommt üblicherweise Wasser als Lösungsmittel zum Einsatz. Sollen hingegen mittel- und unpolare Substanzen gewonnen werden, muss in konventionellen Prozessen praktisch immer auf organische Lösungsmittel zurückgegriffen werden. Die Wahl eines geeigneten Lösungsmittels ist daher entscheidend für die gesamte Prozessführung. Einige relevante Aspekte bei der Lösungsmittelwahl sind nachfolgend aufgeführt (Bart & Pilz 2011):

- **Löslichkeit:** Eine hohe Löslichkeit der Zielkomponente im entsprechenden Lösungsmittel ist das Hauptkriterium bei der Lösungsmittelwahl. Je höher die Löslichkeit ist, desto weniger Lösungsmittel muss eingesetzt werden.
- **Selektivität:** Die Selektivität gibt an, welche Mengen an Nebenkomponten bezogen auf die Zielkomponente extrahiert werden. Eine hohe Selektivität bezüglich der Zielkomponente kann daher den anschließenden Trennaufwand erheblich verringern.
- **Recyclingfähigkeit:** Da die Lösungsmittel einen entscheidenden Kostenpunkt bei der Extraktion darstellen, ist die Rückführbarkeit von großem wirtschaftlichem Interesse. Vor allem wenn das Lösungsmittel durch Destillation zurückgewonnen werden soll, begünstigt eine niedrige spezifische Verdampfungsenthalpie eine kosteneffiziente Rückgewinnung. Hervorzuheben ist die einfache Rückgewinnung von scCO_2 , welches bei Entspannung in die Gasphase wechselt und somit vollständig abgetrennt werden kann. Ein extremes Gegenbeispiel sind die im

Rahmen der sogenannten „Grünen Extraktion“ häufig diskutierten Ionischen Flüssigkeiten. Hierbei handelt es sich um Mischungen aus stark verzweigten Anionen und Kationen, welche nur so schwach miteinander interagieren können, dass sie bei Raumtemperatur flüssige Salzschnmelzen bilden. Diese besitzen praktisch keinen Dampfdruck und können daher nicht via Destillation recycelt werden (Holbrey & Seddon 1999; Meindersma et al. 2010).

- **Toxizität:** Besonders in der Lebensmittelindustrie spielt die Giftigkeit des Lösungsmittels eine entscheidende Rolle. Dies führt dazu, dass auch Lösungsmittel eingesetzt werden, die nach den obigen Aspekten nicht ideal sind. Die FDA (Food and Drug Administration) ordnet organische Lösungsmittel in drei Klassen ein. Die Klasse 1 Lösungsmittel sind auf Grund ihrer Toxizität zu vermeiden. Hierzu zählen beispielsweise Benzol oder 1,2-Dichlorethan. Klasse 2 Lösungsmittel, wie Acetonitril, Cyclohexan, Methanol oder Toluol können eingesetzt werden, dürfen aber nur in Spuren im fertigen Erzeugnis enthalten sein. Die Lösungsmittel der Klasse 3 werden als weitgehend unbedenklich angesehen. Zu dieser Gruppe zählen Aceton, 1-Propanol, 2-Propanol, Ethylacetat oder Heptan (FDA 2017).
- **Umwelt:** Ein weiterer wichtiger Aspekt stellt die Umweltverträglichkeit der eingesetzten Lösungsmittel dar, zumal oftmals große Mengen verwendet werden. Generell werden Lösungsmittel mit niedrigem Dampfdruck als umweltschonend angesehen, da sie nur schwer in die Atmosphäre gelangen können (z. B. Ionische Flüssigkeit). Dem steht ein dementsprechend hoher Aufwand der Lösungsmittelregeneration gegenüber.
- **Kosten:** Aufgrund der hohen eingesetzten Mengen, produktspezifischer Lagerhaltung zur Vermeidung von Kreuzkontaminationen und auftretender Verluste beim Recycling, hat der Preis einen wesentlichen Einfluss bei der Lösungsmittelauswahl.

Neben den oben genannten Aspekten, spielen auch das Korrosionsverhalten, die Dichte und die Oberflächenspannung, sowie die Verfügbarkeit eine Rolle bei der Lösungsmittelwahl. Darüber hinaus kann in den wenigsten Fällen ein ideales Lösungsmittel hinsichtlich aller aufgeführten Aspekte ermittelt werden. Zudem widersprechen sich manche Kriterien, wie beispielsweise eine gute Recyclingfähigkeit und ein gleichzeitig niedriger Dampfdruck zur Schonung der Umwelt. Daher wird oftmals ein Kompromiss eingegangen oder der Nachteil eines

gewählten Lösungsmittels hinsichtlich einiger Aspekte sollte durch eine geschickte Prozessführung bzw. durch Prozessintegration ausgeglichen werden.

2.4.2 Heißwasserextraktion (Pressurized Hot Water Extraction - PHWE)

Bei vielen Extraktionsprozessen müssen organische Lösungsmittel bzw. deren wässrige Mischungen eingesetzt werden, um eine ausreichend hohe Löslichkeit zu erreichen. Der Einsatz dieser Lösungsmittel ist mit Nachteilen verbunden, auf die im vorherigen Abschnitt verwiesen wurde. Eine Methode, um apolare Substanzen mit reinem Wasser, ohne den Zusatz von organischen Lösungsmitteln, zu extrahieren, ist die sogenannte Pressurized Hot Water Extraction (kurz: PHWE bzw. Hochdruckwasserextraktion, Heißwasserextraktion). Die Pflanze wird hierbei mit Wasser oberhalb dessen Siedetemperatur unter atmosphärischen Bedingungen (100 °C, 1,01325 bar), allerdings unterhalb des kritischen Punkts (374,12 °C, 221 bar) extrahiert. Der Prozess kann sowohl als Mazeration als auch aus Perkolation ausgeführt werden. Das Verfahren beruht auf der temperaturabhängigen Polarität von Wasser, welche wiederum mittels der relativen Permittivität ϵ_r quantifizierbar ist. Beispielsweise beträgt ϵ_r bei Raumtemperatur etwa 80, hingegen bei 200 °C lediglich 34,8, was etwa der Polarität von Methanol entspricht (32,7) (Dalton 2015; Plaza & Turner 2015). Die relative Permittivität kann mittels der Gleichung von Grigull berechnet werden (Grigull 1983) (Werte der Parameter im Symbolverzeichnis).

$$\epsilon_r = 1 + \left(\frac{A}{T^*}\right) \rho^* + \left(\frac{B}{T^*} + C + DT^*\right) \rho^{*2} + \left(\frac{E}{T^*} + FT^* + GT^{*2}\right) \rho^{*3} + \left(\frac{H}{T^{*2}} + \frac{I}{T^*} + K\right) \rho^{*4}$$

$$T^* = \frac{T}{298,15K} \quad (11)$$

$$\rho^* = \frac{\rho}{1000\text{kg/m}^3}$$

Die in der Grigull-Gleichung geforderten Temperaturabhängigkeit der Dichte wird mittels der Rackett-Gleichung (12) berücksichtigt (VDI Wärmeatlas 2010) (Werte der Parameter im Symbolverzeichnis).

$$\rho(T) = \frac{A_D}{B_D \left(1 + \left(1 - \frac{T}{C_D}\right)^{D_D}\right)} \quad (12)$$

Die relative Permittivität von Wasser und die von gängigen organischen Lösungsmitteln wird in Abbildung 5 dargestellt. Besonders der ausgeprägte Abfall der

Polarität in einem Temperaturbereich bis ca. 150 °C bietet ein großes Parameterfeld für die Extraktion pflanzlicher Inhaltsstoffe. Bis zu dieser Temperatur wird lediglich ein Druck von 5 bar benötigt, um das Wasser im flüssigen Zustand zu halten, wodurch sich der apparative Aufwand noch in Grenzen hält. Bis zu dieser Temperatur kann der gleiche Wert der relativen Permittivität mit einer Mischung aus 70 Vol.-% Ethanol und 30 Vol.-% Wasser eingestellt werden.

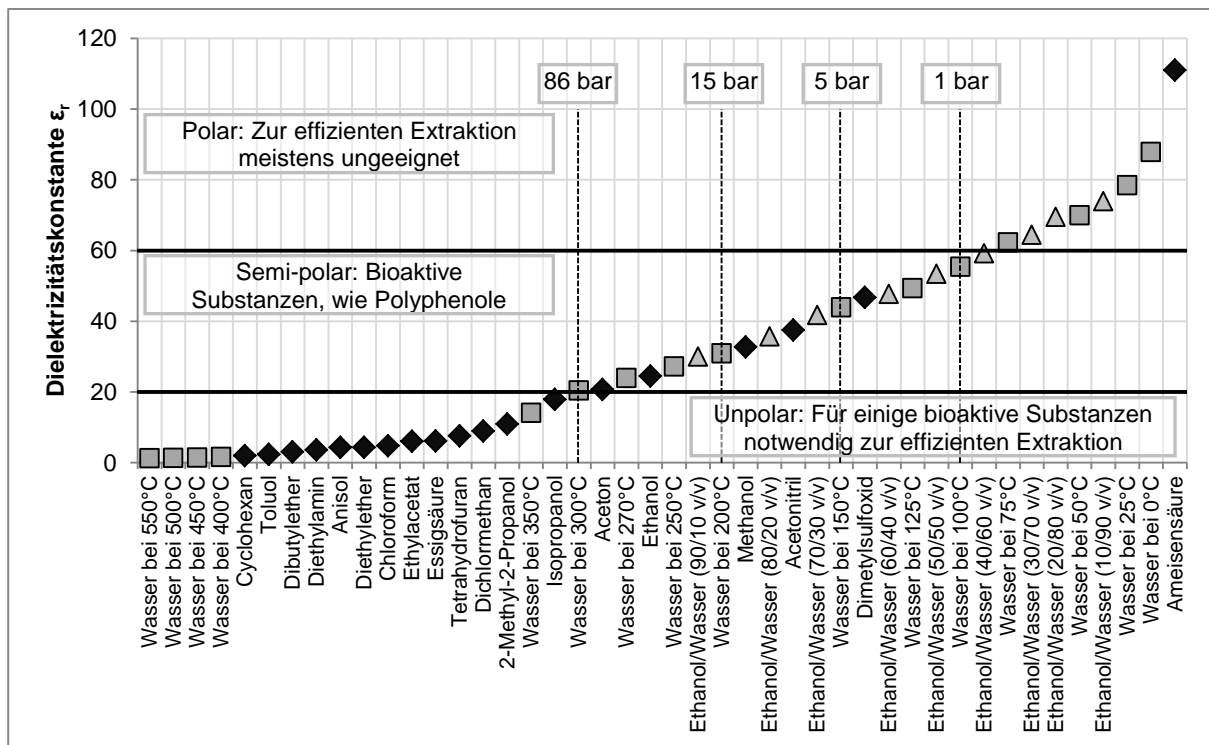


Abbildung 5: Quadrate: Dielektrizitätskonstante von Wasser, berechnet mit Gleichung (11).
Rauten: Vergleichswerte organischer Lösungsmittel bei Raumtemperatur nach (Dalton 2015).
Dreiecke: Vergleichswerte von Ethanol/Wasser-Mischungen bei Raumtemperatur nach (Wyman 1931), Gruppierung nach (Mazza Innovation Ltd. 2017).

Neben der relativen Permittivität von Wasser ändern sich auch weitere Stoffdaten. Hierzu zählt beispielsweise der pH-Wert, der bei Normalbedingungen 7 beträgt und bei einer Temperatur von 250 °C nur noch etwa 5,5 (Plaza & Turner 2015). Daneben sind auch noch die Oberflächenspannung, die Eigendiffusion sowie die Viskosität stark temperaturabhängig (Plaza & Turner 2015). Bei der PHWE wird die relative Permittivität als ausschlaggebender Parameter über die Temperatur eingestellt. Der Druck dient dazu, das Wasser im flüssigen Zustand zu halten. Auf ϵ_r selbst hat er praktisch keinen Einfluss (Grigull 1983).

Durch die hohe Temperaturabhängigkeit der Polarität von Wasser können Prozesse, welche mit konventionellen organischen Lösungsmitteln betrieben werden, prinzipiell

auf Wasser umgestellt werden. Zu den potentiellen Vorteilen des Verfahrens zählen unter anderem:

- Billiges Lösungsmittel, welches nahezu überall praktisch unbegrenzt verfügbar ist.
- Ungiftiges, nicht brennbares, nicht explosionsgefährdetes Lösungsmittel.
- Für Lebensmittel-, Pharma-, und Kosmetikindustrie ohne Einschränkung zugelassen.
- Durch hohe Temperatur integrierte Entkeimung.

Zu den Nachteilen des Verfahrens zählen:

- Hohe thermische Belastung des Pflanzenmaterials.
- Hohe Energiekosten.
- Druck- und temperaturbeständiges Equipment erforderlich.
- Wässriger Extrakt, daher anfällig für mikrobielle Kontamination bei Lagerung.

2.5 Modellierung der Fest-Flüssig Extraktion

Die modellhafte Beschreibung der Fest-Flüssig Extraktion wird seit längerer Zeit beforscht. Gegliedert werden kann das Gleichungssystem üblicherweise in einen apparatespezifischen Teil, beispielsweise Massenbilanzen für Strömungsrohre oder gerührte Kessel und einen matrixspezifischen Teil, welcher den Stofftransport einzelner Komponenten von der Pflanze in das Lösungsmittel abbildet. Die Ziele der Modellierung sind entweder eine Reduktion von Versuchen zur Prozessoptimierung oder die Vertiefung des Grundlagenverständnisses. Neben rein empirischen Modellen, welche üblicherweise nur Messwerte interpolieren können, hat sich eine Reihe von prädiktiven Modellen für die Matrixeffekte etabliert (Kaßing et al. 2010):

- **Shrinking Core:** Beim Shrinking-Core Modell wandert eine Lösungsmittelfront durch ein sphärisches Partikel hindurch. An der Grenzschicht zwischen Lösungsmittel und Feststoff findet der Stoffübergang der Zielkomponenten statt. Das Modell ist angelehnt an Gas-Feststoffreaktionen in porösen Pellets (Levenspiel 1999).
- **Broken and Intact Cells:** Das Broken and Intact Cells Modell (BIC) geht von der Vorstellung aus, dass die Zielkomponenten sowohl im inneren der Pflanzenpartikel als auch in aufgebrochenen Vakuolen oder Ölkanälen zu finden sind. Grundlage dieser Annahme sind Extraktionsversuche, bei denen zu Beginn sehr schnell extrahiert (oberflächennahe Komponenten bzw. aufgebrochene Vakuolen und Ölkanäle) und anschließend die Extraktionsgeschwindigkeit stark verzögert wird (intakte Zellen und Ölkanäle). Im ersten Fall liegt keine, im zweiten Fall jedoch eine starke Diffusionslimitierung der Extraktion vor. Realisiert wird das BIC-Modell in der Regel durch nicht stetig-differenzierte Gleichgewichtslinien, welche messtechnisch nicht zugänglich sind, sondern durch eine Anpassung der Simulation an reale Daten ermittelt werden muss. (Sovová 1994, 2005).
- **Porendiffusionsmodell:** Das Porendiffusionsmodell entstammt ursprünglich der Chromatographie. Das Lösungsmittel diffundiert in die porösen Partikeln und desorbiert dort die Komponenten. Anschließend erfolgen die Rückdiffusion und der Abtransport des beladenen Lösungsmittels in der Kernströmung. Auch hier lassen sich die Grundidee des Broken and Intact Cells Modell anhand von radialer Porengrößen- und Wirkstoffverteilung umsetzen (Kaßing et al. 2012).

Tabelle 2 gibt eine Übersicht über verschiedene Modellierungsansätze, Stoffsysteme, Lösungsmittel und apparative Umsetzungen.

Tabelle 2: Auflistung verschiedener Modellierungsansätze, nach (Kaßing et al. 2010), erweitert.

Autor und Jahr	Quelle	Lösungsmittel	Rohmaterial	Zielkomponente	Gleichgewicht	Partikel Form/Modell	Fluss
Akgün 2000	(Akgün et al. 2000)	scCO ₂	Lavendel Blüten	Ätherisches Öl	Konstant	Poröses Partikel Shrinking Core	PF
Al-Jabari 2003	(Al-Jabari 2003)	scCO ₂	-	-	Langmuir	-	STR
Bulley 1984	(Bulley et al. 1984)	scCO ₂	Raps	Fette Öle	-	-	PF
Cacace 2003	(Cacace & Mazza 2003)	Ethanol, SO ₂ in Wasser	Beeren	Phenole, Anthocyane	Linear	-	STR
Carrin 2008	(Carrin & Crapiste 2008)	Hexan	Sonnenblume	Fette Öle	Linear	Poröses Partikel	DPF, Kreuzstrom
Catchpole 1996	(Catchpole et al. 1996)	Flüssiges CO ₂	Salbei, Sellerie und Koriander Saman	Ätherische und Fette Öle	Linear	Kugeln, Zylinder, Parabolisches Konzentrationsprofil	PF
Chalermchat 2003	(Chalermchat et al. 2004)	Wasser	Rote Beete	Pigmente	-	Poröser Zylinder	STR, PEF
Chia 2015	(Chia et al. 2015)	scCO ₂ (Soxhlet)	Reiskleie-Öl	Tocopherol	-	Logistisch, Simple Single Plate, Diffusion	-
Cocero and Garcia 2001	(Cocero & García 2001)	scCO ₂	Sonnenblumenöl	Fette Öle	Linear	Kein interner Stofftransport	DPF
De Franca 2000	(França & Meireles 2000)	scCO ₂	Palmöl	Fette Öle, Carotin	Konstant	-	PF
Del Valle 2000	(del Valle et al. 2000)	scCO ₂	Rapsöl, Basilikum	Ätherisches und Fettes Öl	Linear	Kugel	PF
Del Valle 2003	(del Valle et al. 2003)	scCO ₂	Peperoni	Ätherisches Öl	Linear	Kugel	PF
Del Valle 2005	(del Valle et al. 2005)	scCO ₂	Verschiedene lateinamerikanische Pflanzen	Ätherisches und Fettes Öl	Linear	Shrinking core	DPF
Del Valle 2006	(del Valle & de la Fuente, Juan C 2006)	scCO ₂	Ölsaart	Fette Öle	Linear	Shrinking core	DPF
Diankov 2008	(Diankov et al. 2008)	Wasser	Tabak	-	-	Plättchen, Shrinking core	STR
Döker 2003	(Döker et al. 2004)	scCO ₂	Aprikosenbagasse	Beta-Karotin	-	Poröses Partikel, gleichverteilte Konzentration	PF
Döker 2010	(Döker et al. 2010)	scCO ₂	Sesam	Fette Öle	BIC-unstetig	Shrinking Core, Broken and intact cells	PF
Egorov 2015	(Egorov & Salamatın 2015)	scCO ₂	Kürbissamen	-	-	Shrinking core, Partikelgrößenverteilung	DPF
Espinoza-Perez 2007	(Espinoza-Pérez et al. 2007)	Wasser	Kaffeebohnen	Koffein	Linear	Kugeln	PF
Esquivel 1999	(Esquivel et al. 1999)	scCO ₂	Olivenschalen	Fette Öle	Linear	Poröses Partikel	PF
Ferreira 2002	(Ferreira & Meireles 2002)	scCO ₂	Schwarzer Pfeffer	Ätherisches Öl	-	Broken and intact cells	PF
Fiori 2007	(Fiori et al. 2007)	scCO ₂	Gemüsesamen	Fette Öle	Linear	Broken and intact cells	DPF
Fiori 2008	(Fiori et al. 2008)	scCO ₂	Weintraubenkerne	Fette Öle	Linear	Broken and intact cells	DPF
Fiori 2009	(Fiori et al. 2009)	scCO ₂	Ölsaart	Fette Öle	-	Broken and intact cells und shrinking core, Partikelgrößenverteilung	DPF
Fiori 2014	(Fiori et al. 2014)	scCO ₂	Weintraubenkerne	Fette Öle, Tocopherol	BIC-unstetig	Broken and intact cells	PF
Goodarznia and Eikani 1998	(Goodarznia & Eikani 1998)	scCO ₂	Rosmarin, Basilikum, Majoran, Kümmel	Ätherisches Öl	Linear	Kugel	DPF

Goto 1990	(Goto et al. 1990)	scCO ₂	Holz	Lignin	Linear	Poröses Partikel, Parabolisches Konzentrationsprofil	PF
Goto 1993	(Goto et al. 1993)	scCO ₂	Pfefferminze	Ätherisches Öl	Linear	Poröses Partikel	PF
Goto 1996	(Goto et al. 1996)	scCO ₂	Rapsöl	Fette Öle	Konstant	Shrinking core	DPF
Guerrero 2008	(Guerrero et al. 2008)	Ethanol/Wasser	Traubentrester	Polyphenole	-	Kugel	PF
Ji 2006	(Ji et al. 2006)	Wasser	Gardenienfrucht	Geniposid	Langmuir	Shrinking core	STR, Ultraschall
Jokic 2015	(Jokic et al. 2015)	scCO ₂	Soja	Fette Öle	-	Logistisch	-
Kim and Hong 2001	(Kim & Hong 2001)	scCO ₂	Grüne Minze	Ätherisches Öl	Konstant	-	PF
Kim and Hong 2002	(Kim & Hong 2002)	scCO ₂	Grüne Minze	Ätherisches Öl	Konstant	Shrinking core	PF
Lee 1986	(Lee et al. 1986)	scCO ₂	Rapsöl	Fette Öle	Konstant	Kein interner Stofftransport	PF
López-Padilla 2017	(López-Padilla et al. 2017)	scCO ₂	Ringelblume	Fette Öle	BIC-unstetig	Broken and intact cells	PF
Lucas 2007	(Lucas et al. 2007)	scCO ₂	Weizenkeimlinge	Fette Öle	Linear	-	PF
Machmudah 2006	(Machmudah et al. 2006)	scCO ₂	Muskatnuss	Fette Öle	BIC-unstetig	Broken and intact cells Shrinking core	PF
Macias-Sanchez 2009	(Macías-Sánchez et al. 2009)	scCO ₂ + 5% Ethanol	Microalgen	Karotenoide	Linear	Kugel	PF
Madras 1994	(Madras et al. 1994)	scCO ₂	Boden (Erde)	Organische Schadstoffe	Freundlich	Shrinking core	DPF
Mantell 2002	(Mantell et al. 2002)	Methanol	Traubentrester	Anthocyane	Linear	Kugel	PF
Marrone 1998	(Marrone et al. 1998)	scCO ₂	Mandelöl	Fette Öle	BIC-unstetig	Broken and intact cells	PF
Martinez 2003	(Martínez et al. 2003)	scCO ₂	Ingwer	Oleoresin	-	Logistisch	PF
Mongkholkhajorn silp 2005	(Mongkholkhajorn silp et al. 2005)	scCO ₂	Neembaum	Nimbim	Konstant	Poröses Partikel	PF
Nagy 2008	(Nagy & Simándi 2008)	scCO ₂	Peperoni	Ätherisches Öl	-	Partikelgrößenverteilung	PF
Özkal 2005	(Özkal et al. 2005)	scCO ₂	Aprikosenkerne	Aprikosenkernöl	BIC-unstetig	Broken and intact cells	PF
Peker 1992	(Peker et al. 1992)	scCO ₂	Kaffeebohnen	Koffein	Linear	Kugel	PF
Perrut 1997	(Perrut et al. 1997)	scCO ₂	Sonnenblumenkerne	Fette Öle	BIC-unstetig	Poröses Partikel	PF
Pinelo 2006	(Pinelo et al. 2006)	Ethanol	Weintrauben Abfallströme	Antioxidantien	-	Kugel	STR
Poletto and Reverchon 1996	(Poletto & Reverchon 1996)	scCO ₂	Gemüse	Ätherisches Öl, Fette Öle	Linear	-	PF
Reis-Vasco 2000	(Reis-Vasco et al. 2000)	scCO ₂	Polei-Minze	Ätherisches Öl	Linear	Broken and intact cells	DPF
Reverchon 1994	(Reverchon et al. 1994)	scCO ₂	Basilikum	Ätherisches Öl	-	Poröses Partikel	PF
Reverchon 1996	(Reverchon 1996)	scCO ₂	Salbeiöl	Ätherisches Öl	Linear	Kugel, Zylinder, Stab	PF
Reverchon and Marrone 1997	(Reverchon & Marrone 1997)	scCO ₂	Nelken	Ätherisches Öl	Linear	Kein interner Stofftransport	DPF
Reverchon 1999	(Reverchon et al. 1999)	scCO ₂	Fenchel	Ätherische und Fette Öle	BIC-unstetig	Broken and intact cells	PF
Reverchon 2000	(Reverchon et al. 2000)	scCO ₂	Hagebuttenöl	Fette Öle	BIC-unstetig	Broken and intact cells	PF
Reverchon and Marrone 2001	(Reverchon & Marrone 2001)	scCO ₂	Gemüseöle	Fette Öle	BIC-unstetig	Broken and intact cells	PF
Rosa 2016	(Rosa et al. 2016)	scCO ₂	Grüne Kaffeebohnen	Cafestol, Kahweol	Linear	Kein interner Stofftransport	DPF
Roy 1996	(Roy et al. 1996)	SCF	Ingweröl	Ätherisches Öl	Konstant	Shrinking core	DPF
Salamatin 2017	(Salamatin 2017)	scCO ₂	Kürbissamen	-	-	Shrinking core und Broken and intact cells	-
Seikova 2003	(Seikova & Simeonov 2003)	Wasser	Tollkirsche	Alkaloide	-	Kugel, Zylinder, Stab	STR

Seikova 2004	(Seikova et al. 2004)	Wasser pH 9 (NaOH)	Tomatensamen	Proteine	-	Kugel, Zylinder, Stab	STR
Simeonov 1999	(Simeonov et al. 1999)	Wasser	Tabakblätter, Eichenrinde	-	Linear	Kugel, Zylinder, Stab	STR
Simeonov 2003	(Simeonov et al. 2003)	Methanol, Petrolether	Bastindigo, Koriander	Ätherisches Öl, Fette Öle, Isoflavonoide	-	Kugel, Zylinder, Stab	STR
Simeonov 2008	(Simeonov & Koleva 2008)	70/30 v/v Ethanol/Wasser	Wurzeln des Blutroten Storchschnabels	-	-	Kugel, Zylinder, Stab	STR
Skerget 2001	(Škerget & Knez 2001)	scCO ₂	Mariendistel, Pfeffer, Paprika, Kakao	-	Linear	Poröses Partikel, Parabolisches Konzentrationsprofil	STR
Sovova 1994	(Sovová 1994)	scCO ₂	Gemüse	Fette Öle	Konstant	Broken and intact cells	PF
Sovova 1994	(Sovová et al. 1994)	scCO ₂	Kümmel	Ätherisches Öl	Linear	Broken and intact cells	PF
Sovova 2005	(Sovová 2005)	scCO ₂	-	-	BIC-unstetig	Broken and intact cells	PF
Stamenic 2008	(Stamenić et al. 2008)	scCO ₂	Thymian, Selleriefrucht, Baldrianwurzel	Ätherisches Öl	-	Broken and intact cells Drüsenzellen	DPF
Stastova 1996	(Štastová et al. 1996)	scCO ₂	Sanddorn	Fette Öle	Konstant	Broken and intact cells	PF
Strube 2008	(Ndocko Ndocko et al. 2008)	20% (w/w) Wasser/Ethanol	Brasilianischer Quassiabaum	Terpenoid	Langmuir	Poröses Partikel, Parabolisches Konzentrationsprofil	DPF
Strube 2012	(Kašing et al. 2012)	Ethanol, Ethylacetat	Pfeffer, Vanille	Piperin, Vanillin	Langmuir	Poröses Partikel	DPF
Strube 2017	(Sixt & Strube 2017a)	Wasser (PHWE)	Eibe	10-Deacetylbaecatin III	Linear	Poröses Partikel	DPF mit Zerfallskinetik
Teixera de Souza 2008	(Souza et al. 2008)	scCO ₂	Candeia-Baum	Ätherisches Öl	-	-	PF
Veloso 2008	(Veloso et al. 2008)	Hexan, Wasser, Alkohole	Ölsaart	Fette Öle	Linear	Poröses Partikel, Kein interner Stofftransport	DPF, Kreuzstrom
Winitorn 2008	(Winitorn et al. 2008)	Ethanol	Tamarinde, Grüner Tee	-	-	Poröses Partikel	STR
Wu and Hou 2001	(Wu & Hou 2001)	scCO ₂	Eigelb Öl	Fette Öle	BIC-unstetig	Kein interner Stofftransport	PF
Zizovic 2005	(Zizovic et al. 2005)	scCO ₂	Basilikum, Rosmarin, Majoran, Polei-Minze	Ätherisches Öl	-	Drüsenhaare	DPF
Zizovic 2007	(Zizovic et al. 2007)	scCO ₂	Ringelblume, Kamille	Ätherisches Öl	-	Kugel mit Kanälen, Kein interner Stofftransport	DPF

Perkolations kann durch mehrere Teilmodelle abgebildet werden. Zum einen dient das Distributed-Plug-Flow Modell (DPF) zur Darstellung des makroskopischen Stofftransports innerhalb der Perkolationsssäule, zum anderen wird mittels einer Transportgleichung die Diffusion im porösen Partikel modelliert. Um die Beziehung zwischen der Restbeladung der jeweiligen Komponente im Partikel und im Lösungsmittel abzubilden, kommen verschiedene Gleichgewichtsbeziehungen zum Einsatz.

Das Shrinking Core-, sowie das Broken and Intact Cells-Modell werden nicht implementiert, da von einem Porendiffusionsansatz der höchste Detaillierungsgrad im Vergleich zu den beiden anderen Theorien zu erwarten ist und zudem das Modell

bereits in der Chromatographie als Stand der Technik etabliert ist (Strube 1996; Strube et al. 1997). Alle Teilmodelle werden im Folgenden näher erläutert.

2.5.1 Distributed-Plug-Flow Modell

Das DPF-Modell beschreibt den makroskopischen Stofftransport in der flüssigen Phase und ist in Gleichung (13) angegeben.

$$\underbrace{\frac{\partial c_L(z,t)}{\partial t}}_{\text{Akkumulation}} = \underbrace{D_{ax} \cdot \frac{\partial^2 c_L(z,t)}{\partial z^2}}_{\text{Axiale Dispersion}} - \underbrace{\frac{u_z}{\varepsilon} \cdot \frac{\partial c_L(z,t)}{\partial z}}_{\text{Konvektion}} - \underbrace{\frac{1-\varepsilon}{\varepsilon} \cdot k_f \cdot a_p \cdot [c_L(z,t) - c_p(r=R,z,t)]}_{\text{Stofftransport}} \quad (13)$$

Der erste Term der Modellgleichung beschreibt die Akkumulation, also die zeitbezogene Anreicherung der Ziel- und Nebenkomponten im Lösungsmittel. Der zweite Term stellt die sogenannte axiale Dispersion dar. D_{ax} ist dabei der axiale Dispersionskoeffizient, der die realen Strömungsbedingungen abbildet. Wird dieser Term vernachlässigt, wird nur das Strömungsprofil des idealen Strömungsrohrs (PFR) wiedergegeben. Ist D_{ax} jedoch größer Null, so kann eine Aufweitung der Verweilzeitverteilung bis hin zum Verhalten des idealen Rührkessels (STR) modelliert werden. Im vorliegenden Fall wird die axiale Dispersion durch eine Korrelation über die Reynolds- und die Péclet-Zahl bestimmt (Kaßing et al. 2012). Dafür muss zunächst die Reynolds-Zahl Re berechnet werden. Diese setzt bei Strömungen die Trägheitskräfte ins Verhältnis zu den Zähigkeitskräften. Dabei ist u_z die Leerrohrgeschwindigkeit des Fluids, $d_{P,mean}$ der mittlere Partikeldurchmesser, ρ_L die Dichte des Fluids, η die dynamische Viskosität des Fluids und ε der Lückengrad der durchströmten Packung.

$$Re = \frac{u_z \cdot d_{P,mean} \cdot \rho_L}{\eta \cdot \varepsilon} \quad (14)$$

Anhand der Reynolds-Zahl kann die Péclet-Zahl ermittelt werden. Sie bildet das Verhältnis zwischen konvektivem und dispersivem Stofftransport. Die von Chung vorgeschlagene Korrelation gilt nur für Reynolds-Zahlen zwischen 10^{-3} und 10^3 (Chung & Wen 1968).

$$Pe = \frac{0,2}{\varepsilon} + \frac{0,011}{\varepsilon} (\varepsilon \cdot Re)^{0,48} \quad 10^{-3} < Re < 10^3 \quad (15)$$

Aus der Péclet-Zahl folgt wiederum der axiale Dispersionskoeffizient D_{ax} gemäß Gleichung (16). Darüber hinaus kann der Wert von D_{ax} durch Tracerexperimente

bestimmt werden, welche vor allem in der Chromatographie gängige Praxis sind (Altenhöner et al. 1997; Strube et al. 1997; Schmidt-Traub 2013).

$$D_{ax} = \frac{d_{P,mean} \cdot u_z}{\varepsilon \cdot Pe} \quad (16)$$

Der dritte Term in Gleichung (13) beschreibt die Konvektion, die durch Förderung des Lösungsmittels entsteht. Die Leerrohrgeschwindigkeit wird durch u_z und der Lückengrad des Festbetts durch ε wiedergegeben. Das Differential $\partial c_L(z,t)/\partial z$ ist das örtliche Konzentrationsprofil der jeweiligen Komponente in axialer Richtung.

Der letzte Term beschreibt den Stofftransport vom Partikel ins Fluid. Der Stofftransportkoeffizient k_f und die spezifische Oberfläche der Partikel a_P stellen die Modellparameter dar. Werden kugelförmige Partikel angenommen, so ergibt sich zwischen der spezifischen Oberfläche und dem Partikelradius folgender Zusammenhang:

$$a_P = \frac{6}{d_{P,mean}} \quad (17)$$

Der Stofftransportkoeffizient k_f wird ebenfalls durch eine Korrelation über die Schmidt- (18), die Sherwood- (19) und die Reynolds-Zahl (14) für die Partikel bestimmt (Kaßing 2012).

$$Sc = \frac{\eta}{\rho_L \cdot D_{12}} \quad (18)$$

$$Sh = \frac{k_f \cdot d_{P,mean}}{D_{12}} \quad (19)$$

Dabei ist D_{12} der binäre Diffusionskoeffizient zwischen der jeweiligen Komponente und dem Lösungsmittel. Dieser Modellparameter muss anhand einer tatsächlich durchgeführten Extraktion bestimmt werden. Mittels unten stehender Korrelation wird anschließend der Stoffübergangskoeffizient k_f berechnet (Kaßing 2012).

$$Sh = 2 + 1,1 \cdot Sc^{0,33} \cdot Re^{0,6} \quad (20)$$

Beim DPF-Modell handelt es sich um eine partielle Differentialgleichung zweiter Ordnung. Zur Lösung werden daher zwei Randbedingungen und eine Anfangsbedingung benötigt. Zu Beginn des Prozesses ist das Lösungsmittel unbeladen, die Konzentration an extrahierten Komponenten ist also null.

$$c_L(z,t) = 0 \quad \begin{array}{l} t = 0 \\ 0 \leq x \leq L \end{array} \quad (21)$$

Die Randbedingung für die axiale Dispersion stellt eine Materialbilanz um die Eintrittszone des Strömungsrohrs dar (Ndocko Ndocko et al. 2011). Das Fluid gelangt zunächst konvektiv zur Perkolation. Tritt das Fluid ein, so wird es innerhalb des Rohres durch Konvektion und Diffusion abtransportiert, was durch Gleichung (22) wiedergegeben wird.

$$u_z \cdot c_L(z,t) = D_{ax} \cdot \left. \frac{\partial c_L(z,t)}{\partial z} \right|_{z=0} \quad \begin{array}{l} t > 0 \\ z = 0 \end{array} \quad (22)$$

Am Austritt des Strömungsrohrs ist die axiale Konzentrationsänderung vernachlässigbar klein. Die Ableitung der Konzentration nach der Zeit ist also null.

$$\left. \frac{\partial c_L(z,t)}{\partial z} \right|_{z=L} = 0 \quad \begin{array}{l} t > 0 \\ z = L \end{array} \quad (23)$$

2.5.2 Porendiffusionsmodell

Der Stofftransport der Komponenten von den Poren des Pflanzenmaterials in das Fluid wird durch ein Porendiffusionsmodell wiedergegeben. Im Modell wird davon ausgegangen, dass das Lösungsmittel durch Diffusion in das Partikel gelangt, dort die jeweils betrachtete Komponente löst und wieder in den Flüssigkeitskern zurückdiffundiert, was in Abbildung 6 dargestellt ist.

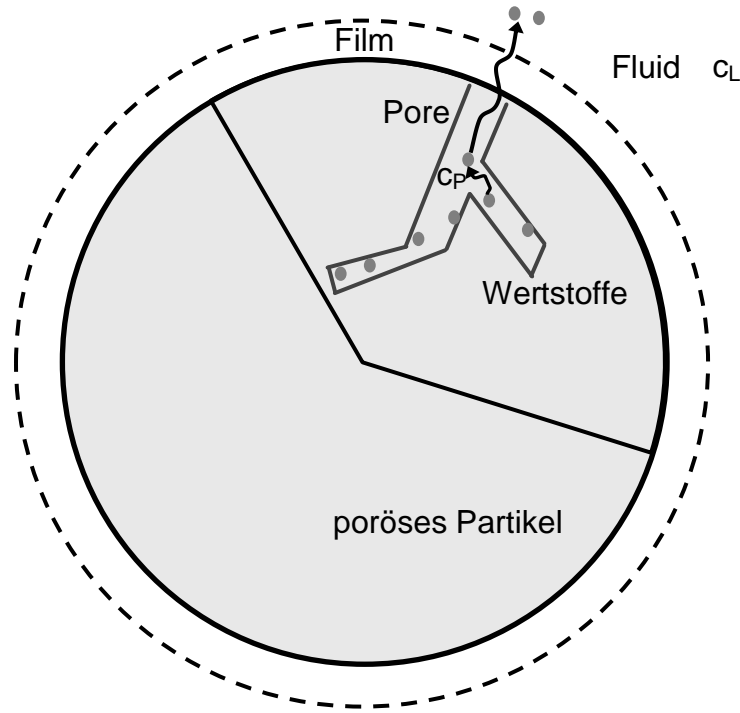


Abbildung 6: Modellvorstellung des Porendiffusionsmodells.

Im Fall kugelförmiger Partikel ergibt sich für das Porendiffusionsmodell Gleichung (24) aus dem 2. Fick'schen Gesetz.

$$\frac{\partial q(z,r,t)}{\partial t} = D_{\text{eff}}(r) \cdot \left(\frac{\partial^2 c_P(z,r)}{\partial r^2} + \frac{2}{r} \cdot \frac{\partial c_P(z,r)}{\partial r} \right) + \frac{\partial D_{\text{eff}}(r)}{\partial r} \cdot \frac{\partial c_P(z,r)}{\partial r} \quad (24)$$

In der Gleichung stellt $\partial q(z,r,t)/\partial t$ die zeitlich veränderliche Beladung des Feststoffs mit der jeweiligen Komponente dar. Auf diese wird im nachfolgenden Kapitel näher eingegangen. Die Konzentration der Zielkomponente wird durch c_P ausgedrückt, welche radial aufgelöst ist. D_{eff} stellt den effektiven Diffusionskoeffizienten dar, der ausgehend vom binären Diffusionskoeffizienten D_{12} , mittels der Porosität des Pflanzenmaterials ε_P , der Tortuosität τ und dem Konstriktivitätsfaktor δ berechnet wird (Kaßing et al. 2012).

$$D_{\text{eff}} = \frac{D_{12} \cdot \varepsilon_P \cdot \delta}{\tau} \quad (25)$$

Für die Parameter ε_P , τ und δ existieren entsprechende Korrelationsgleichungen (Kaßing et al. 2012). Zudem können sie mittels geeigneter Verfahren, wie beispielsweise der Quecksilberpenetrationsmethode ermittelt werden. In dieser Arbeit werden sie zu einem Summenparameter zusammengefasst und anhand eines Extraktionsversuchs bestimmt.

Da auch das Porendiffusionsmodell eine partielle Differentialgleichung zweiter Ordnung ist, werden zwei Randbedingungen und eine Anfangsbedingung benötigt. Zu Beginn der Extraktion ist das Extraktionsgut an jeder Stelle in axialer wie in radialer Richtung maximal beladen, was durch Gleichung (26) berücksichtigt wird:

$$\begin{aligned} q(z,r,t) &= q_m(r) & t &= 0 \\ & & 0 < z &\leq L \\ & & 0 < r &\leq R \end{aligned} \quad (26)$$

Während der Extraktion bildet sich im Partikel ein Konzentrationsprofil aus. Auf Grund der Annahme, dass das Lösungsmittel von allen Seiten gleichmäßig in das kugelförmige Partikel eindringt und nicht über die Partikelmitte hinausdiffundiert, muss in der Partikelmitte die örtliche Ableitung des radialen Konzentrationsprofils Null sein:

$$\begin{aligned} \frac{\partial c_P(z,r,t)}{\partial r} &= 0 & t &> 0 \\ & & 0 < z &\leq L \\ & & r &= 0 \end{aligned} \quad (27)$$

Am äußeren Partikelrand dient eine Massenbilanz als Randbedingung. Dabei gelangt die extrahierte Komponente zunächst durch Diffusion an den Partikelrand und von dort aus in das Fluid. Durch den Stoffübergangskoeffizienten k_f wird das Porendiffusionsmodell mit dem DPF-Modell verknüpft.

$$D_{\text{eff}}(r) \cdot \frac{\partial c_P(z,r,t)}{\partial r} = k_f \cdot [c_L(z,t) - c_P(r,z,t)] \quad r = R \quad (28)$$

2.5.3 Gleichgewichtslinien

Für die Auslegung und Modellierung der Phytoextraktion werden die Pflanzenpartikel als poröse Kugeln angesehen, in denen die Komponenten adsorbiert sind. Das Lösungsmittel muss in die Poren diffundieren, dort die Komponenten lösen und zurück in den Kern des Fluids gelangen. Innerhalb der Poren liegt ein Adsorptions/Desorptions-Gleichgewicht vor, das mit Gleichgewichtslinien beschrieben werden kann. Die in der Literatur vorhandenen Ansätze werden im Folgenden näher beschrieben (Baerns 2006; Kaßing et al. 2010). Die hierbei auftretende Beladung q stellt die Verknüpfung der Gleichgewichtslinien zum Porendiffusionsmodell dar.

- **Henry:**

Die einfachste Form der Gleichgewichtsbeziehung ist der lineare Ansatz nach Henry. K_H ist der Henry-Koeffizient, der durch Experimente zugänglich ist und den Proportionalitätsfaktor zwischen der Konzentration c und der Beladung q darstellt.

$$q = K_H \cdot c \quad (29)$$

- **Freundlich:**

Die Gleichgewichtsbeziehung nach Freundlich stellt einen exponentiellen Ansatz dar. Dabei wird der Henry-Ansatz um den Exponenten n erweitert, der ebenfalls experimentell ermittelt werden kann.

$$q = K_F \cdot c^n \quad (30)$$

- **Langmuir:**

Die Langmuir-Gleichgewichtsbeziehung resultiert aus einer Adsorptions- und einer Desorptionskinetik 1. Ordnung. Der Koeffizient K_L ist dabei der Quotient aus den Geschwindigkeitskonstanten der Adsorption und der Desorption (Levenspiel 1999). Er ist ebenfalls über Gleichgewichtsexperimente bestimmbar. Im Gegensatz zu den beiden oben genannten Gleichgewichtsansätzen konvergiert die Langmuir-Form gegen einen Grenzwert, also gegen eine maximale Beladung des Feststoffs q_m .

$$q = q_m \cdot \frac{K_L \cdot c}{1 + K_L \cdot c} \quad (31)$$

2.6 Flüssig-Flüssig Extraktion (LLE)

Die Flüssig-Flüssig Extraktion (eng. Liquid-Liquid Extraction, LLE) ist ein Fluidverfahren zur gezielten Stoffübertragung einer Übergangskomponente aus dessen Lösungsmittel in eine andere, nicht mit dem Lösungsmittel mischbare Phase. Die Phase, aus der die Übergangskomponente gewonnen werden soll, wird als Raffinat bezeichnet. Analog dazu ist der Extrakt die Phase, in welcher sich die Übergangskomponente anreichert. Das Verhältnis der Stoffmengenanteile der Übergangskomponente zwischen Extrakt und Raffinat wird als Nernst'scher Verteilungskoeffizient K bezeichnet (Sattler 2001).

$$K = \frac{x_E}{x_R} \quad (32)$$

Bei einem großen Verteilungskoeffizient verbleibt nur wenig der Übergangskomponente im Raffinat. Ein einstufiger Prozess kann in diesem Fall bereits die gewünschte Ausbeute und Reinheit liefern. Ist der Verteilungskoeffizient dagegen klein bzw. wird eine sehr geringe Restmenge im Raffinat gefordert, so ist eine mehrstufige Extraktion erforderlich. Diese kann sowohl im Gegenstrom als auch im Kreuzstrom erfolgen.

Die Auslegung erfolgt entweder über mathematische Modelle oder über graphische Verfahren, die beide ausführlich in der Literatur beschrieben werden (Sattler 2001; Goedecke 2011).

Die Flüssig-Flüssig-Extraktion kann als absatzweiser oder kontinuierlicher Prozess, sowohl einstufig als auch mehrstufig, ausgelegt werden. Übliche Anlagen sind der Mixer-Settler oder Extraktionskolonnen (Bart & Pilz 2011; Goedecke 2011).

2.7 Chromatographie

Die Chromatographie ist ein Trennverfahren zur Gewinnung hochreiner Substanzen aus einem Fluid (mobile Phase). Als Fluide dienen sowohl Flüssigkeiten (Flüssigchromatographie) als auch Gase (Gaschromatographie). Das Trennprinzip der hier angewandten Adsorptions-Chromatographie beruht auf der selektiven Adsorption und Desorption einer im Fluid gelösten Komponente an einer festen Phase. Dazu wird eine Trennsäule üblicherweise mit einem Festbett aus kleinen, kugelförmigen Partikeln gepackt. Die Festphase wird vom Fluid durchströmt, welches auch in die porösen Partikel gelangt. Durch das spezifische Ad- bzw. Desorptionsverhalten der einzelnen, in der mobilen Phase gelösten Komponenten, kommt es zur gewünschten Trennung. Für eine instationäre Chromatographie ist dies in Abbildung 7 veranschaulicht. Es wird dabei zwischen Normalphase (NP) und Umkehrphase (RP) unterschieden. Die Normalphase ist polar, wodurch polare Komponenten stärker wechselwirken können als unpolare Substanzen, die dadurch die Trennsäule als erstes verlassen. Analog dazu ist die Umkehrphase unpolar, wodurch sich die Elutionsreihenfolge umkehrt.

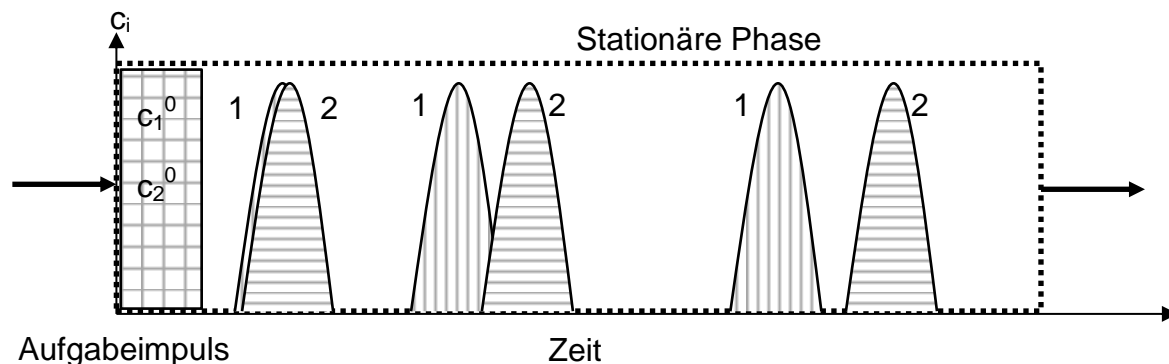


Abbildung 7: Trennprinzip instationäre Chromatographie nach (Strube 1996).

Bei dem in Abbildung 7 dargestellten Beispiel besteht der Aufgabeimpuls aus zwei Komponenten. Da Komponente 1 stärker an die stationäre Phase adsorbiert als Komponente 2, wird Komponente 1 beim Durchlaufen der Trennsäule stärker zurückgehalten. Werden die Betriebsparameter optimal gewählt, so können beide Komponenten vollständig voneinander getrennt werden (Strube 1996; Schmidt-Traub 2013).

Neben der Adsorptionschromatographie sind auch weitere Verfahren, wie die Größenausschlusschromatographie oder die Affinitätschromatographie weit verbreitet (Gronemeyer et al. 2014). Besonders bei der Aufreinigung pflanzlicher Extrakte werden häufig chromatographische Verfahren eingesetzt, da diese, die vor allem für pharmazeutische Produkte nötige Reinheit, liefern. Zudem sind die Verfahren in der Lage, selbst anspruchsvolle Trennaufgaben produktschonend durchzuführen. Bei kleineren Produktmengen kann eine absatzweise betriebene Chromatographie ausreichend sein. Fallen jedoch große Produktströme an, so müssen kontinuierliche Verfahren, wie die Simulated-Moving-Bed Chromatographie (SMB) in Betracht gezogen werden (Strube 1996; Grosfils 2009; Bart & Pilz 2011; Schmidt-Traub 2013).

Die Vielseitigkeit dieses Trennverfahrens zeigt sich in der Fülle der Anwendungsformen, die auf dem Prinzip der chromatographischen Trennung basieren. Ein beliebtes Analyseverfahren in den Bereichen der Botanik und Medizin ist die Dünnschichtchromatographie (TLC). Die stationäre Phase ist dabei in einer 250 μm Schicht auf einem Träger aus Glas, Kunststoff oder Aluminium fixiert (Zlatkis & Kaiser 1977).

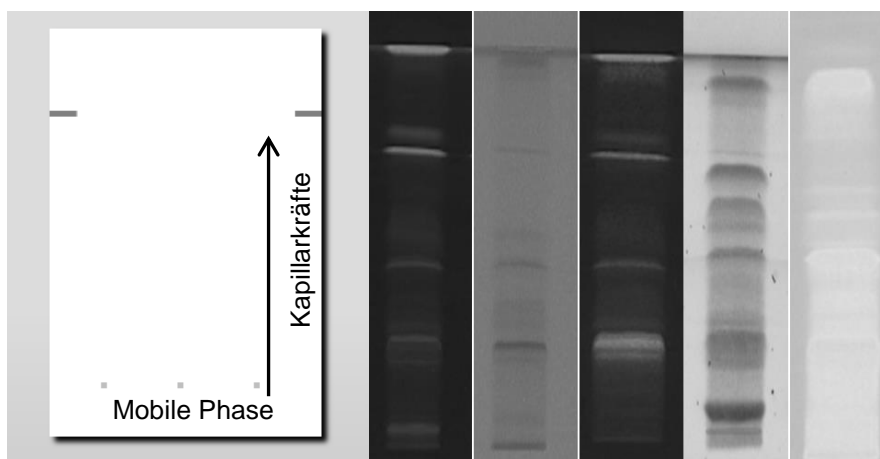


Abbildung 8: Schema der TLC und Ergebnisse von Derivatisierungsreaktionen (eigene Aufnahmen).

Eine geringe Menge des zu trennenden Gemisches wird direkt auf die stationäre Phase gebracht. Der Transport erfolgt aufgrund von Kapillarkräften, die auf die mobile Phase wirken. Zusätzlich zur klassischen Auswertung mittels UV/Vis-Detektion erlaubt das fixierte Chromatogramm den Einsatz von Derivatisierungsreaktionen (Jork et al. 1989; Sherma et al. 2008)(siehe Abbildung 8). So kann eine große Bandbreite von Verbindungen sichtbar gemacht werden, deren Detektion auf anderem Wege sehr aufwendig ist. Ebenso ist es damit möglich, Substanzen anhand spezifischer Eigenschaften, wie z. B. ihrer antioxidativen Fähigkeiten, zu identifizieren (Jork et al. 1989; Taha et al. 2015). Aufgrund der limitierten Beladbarkeit der stationären Phase und der Beschränkung der Schichtdicke ist die Anwendung der TLC auf den Labormaßstab beschränkt (Jork et al. 1989). Hierbei kommt der Dünnschichtchromatographie allerdings eine große Bedeutung als sogenanntes Fingerprintverfahren zu, mit dessen Hilfe komplexe Stoffsysteme wie z. B. Pflanzenextrakte anhand eines charakteristischen Chromatogramms identifiziert werden können. Das ist gängige Praxis bei der Qualitätskontrolle (Sherma et al. 2008).

2.8 Spektroskopie

In diesem Abschnitt wird eine Einführung in die Infrarot- und die Raman Spektroskopie gegeben. Es werden die zugrunde liegenden Mechanismen, Anwendungsgebiete sowie Vor- und Nachteile beleuchtet. Am Ende des Abschnitts wird die *Partial Least Square Regression* als das gängigste Verfahren zur quantitativen Auswertung von Spektren vorgestellt. Ebenso erfolgt eine Darstellung häufig eingesetzte Methoden der Datenvorbehandlung bei Spektren. Die optische Spektroskopie beruht auf der Anregung von Molekülschwingungen und -rotationen

durch die Absorption von Strahlung im infraroten Bereich. Dabei kann die spektrale Information sowohl in der absorbierten Strahlung direkt (IR-Spektroskopie) oder indirekt in Form von Streustrahlung (Raman-Spektroskopie) vorliegen.

2.8.1 Infrarot Spektroskopie

Für das Verständnis der IR-Spektroskopie wird oftmals das Modell des harmonischen Oszillators herangezogen. Im Modell besteht ein zweiatomiges Molekül aus zwei Punktmassen, die mit einer Feder miteinander verbunden sind. Wird die Feder ausgelenkt, schwingt das System um seine Ruhelage, was im Molekül einer Streckschwingung entspricht. Je weiter die Feder ausgelenkt wird, desto höher ist ihre potentielle Energie. Die Kraft F , um die Feder auszulenken, entspricht dem Hook'schen Gesetz, wobei k die Federkonstante und r der Auslenkweg ist (Skoog et al. 2013).

$$F = -k \cdot r \quad (33)$$

Da Energie das Integral der Kraft in Wegrichtung ist, ergibt sich für die Energie des Systems:

$$E = \frac{1}{2} k \cdot r^2 \quad (34)$$

Daraus resultiert die in Abbildung 9 links dargestellte Potentialparabel.

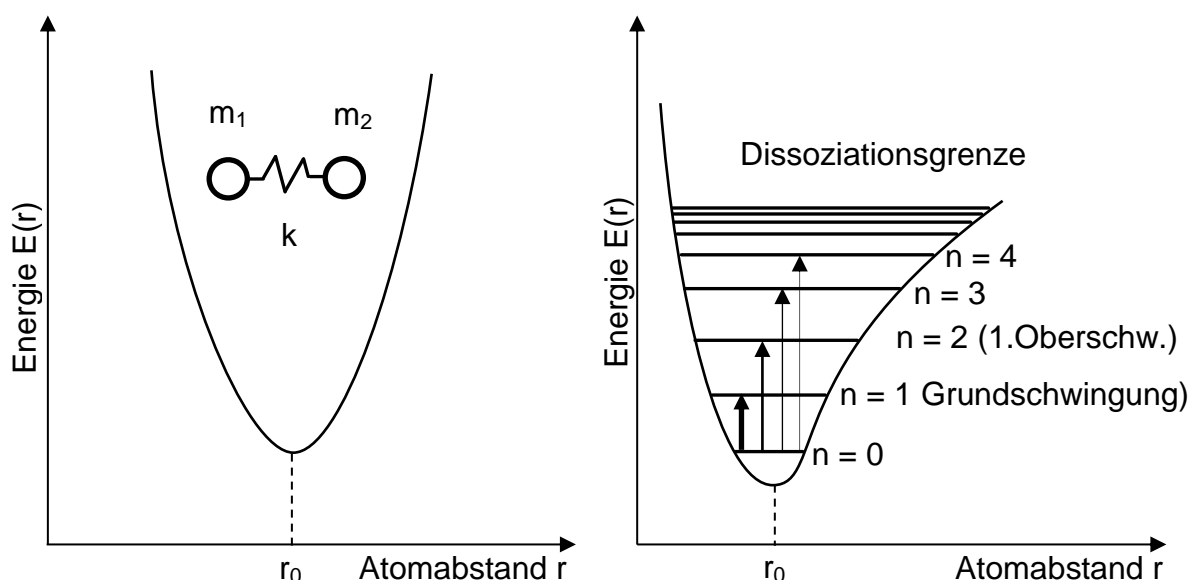


Abbildung 9: Potentialkurve des harmonischen (links) und des anharmonischen Oszillators (rechts) (nach (Hesse et al. 2005; Skoog et al. 2013)).

Aus einer Energiebilanz und dem zweiten Newton'sche Gesetz der Mechanik ergibt sich die natürliche Frequenz der Schwingung gemäß Gleichung (35). Darin ist k die

Federkonstante und m_1 bzw. m_2 die Massen der beiden Gewichte, welche links und rechts an der Feder montiert sind (Skoog et al. 2013).

$$v_m = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k \cdot (m_1 + m_2)}{m_1 \cdot m_2}} \quad (35)$$

In der IR-Spektroskopie wird die Näherung getroffen, dieses Modell sei auch auf Molekülschwingungen übertragbar. Dann ist k die Energiekonstante der Bindung und m_1 und m_2 die Atommassen (Skoog et al. 2013). Hierbei sind allerdings einige Nebeneffekte aus der Quantenmechanik zu beachten:

- Zum einen treten im atomaren Bereich keine kontinuierlichen Schwingungszustände und damit Energien auf, sondern es können nur bestimmte, diskrete Werte angenommen werden.
- Die Molekülschwingung ist nicht als eine reine Federschwingung zu sehen. Kommen sich die Atome sehr nahe, so entsteht eine zusätzliche Coulombkraft, welche sich zur Rückstellkraft addiert. Es ist daher zu erwarten, dass die potentielle Energie des Systems schneller wächst als beim harmonischen Oszillator. Zudem kann die Schwingung in einem Bereich auftreten, bei der es zur Dissoziation, also zum Bindungsbruch, kommt.

Diese beiden Bedingungen führen zum anharmonischen Schwingungsverhalten, welches in Abbildung 9 rechts dargestellt ist. Als Folge ergeben sich Oberschwingungen, welche etwa die zwei- bis dreifache Frequenz der Grundschiwingung aufweisen. Die Schwingungen im Molekül beeinflussen sich untereinander, was zu hoch komplexen Spektren führt, mit entsprechend hohem Informationsgehalt. Dies dient zur Identifizierung von Molekülen bzw. von Gemischen durch sogenannte Fingerprints (Skoog et al. 2013). Die apparative Umsetzung erfolgt in sogenannten Fourier-Transformations-Infrarotspektrometern (FTIR), deren technischer Aufbau und Funktionsweise der Literatur entnommen werden kann (Hesse et al. 2005; Skoog et al. 2013).

2.8.2 Raman Spektroskopie

Wird monochromatisches Licht, beispielsweise aus einem Laser stammend, durch eine Probe geleitet, so treten drei Effekte auf (Hesse et al. 2005; Skoog et al. 2013):

1. Der größte Anteil des eingestrahnten Lichts passiert die Probe unbeeinträchtigt.
2. Ein kleiner Anteil (Faktor 10^{-4}) des Lichts wird diffus am Molekül gestreut (Rayleigh-Streuung). Das austretende Licht zeigt die gleiche Wellenlänge wie der anregende Lichtstrahl. Dies entspricht einem *elastischen* Stoß des Lichts mit den Molekülen der Probe.
3. Etwa ein Faktor 10^{-8} des eingestreuten Lichts wird *inelastisch* gestreut. Das austretende Licht hat also eine spektrale Verteilung, welche Informationen über die entsprechende Probe enthält (Raman Effekt). Die Verschiebung der Wellenlängen des austretenden Lichts bezüglich der Wellenlänge des eingestrahnten Lichts wird Raman-Verschiebung oder Raman-Shift genannt.

Wenn das eingestrahlte Licht vom Molekül zur Energieerhöhung aufgenommen wird, so ist das emittierte Streulicht energieärmer (langwelliger). Trifft das Licht hingegen auf ein bereits angeregtes Molekül, so ist das freiwerdende Licht energiereicher (kurzwelliger). Die im Vergleich zur Anregungswellenlänge langwelligen Anteile des Spektrums werden Stokes-Linien genannt, die kurzwelligen Anteile anti-Stokes-Linien.

Der Raman Effekt tritt allerdings nur bei Molekülbestandteilen ohne Dipol auf. Als Beispiel ist hier das lineare CO_2 zu nennen. Dieses Molekül ist praktisch nicht IR-aktiv, da sich durch die Lichteinstrahlung das Dipolmoment nicht ändert. Jedoch ändert sich die Polarisierbarkeit, wodurch eine Raman-Aktivität auftritt. Ein Gegenbeispiel ist das Wassermolekül. Durch den ausgeprägten Dipolcharakter ist Wasser stark IR-aktiv, jedoch praktisch nicht Raman-aktiv. Aus diesem Grund eignet sich die Raman-Spektroskopie besonders zur Überwachung von Prozessen in wässrigen Umgebungen, z. B. Bioreaktoren oder Extraktionen mit wässrigen Lösungsmitteln (Li & Church 2014).

2.8.3 Quantitative Auswertung von Spektren

Das Standardverfahren zur quantitativen Auswertung von Spektren ist die sogenannte Partial Least Square Regression (PLS). Grundlage dieses Verfahrens ist jedoch die Hauptkomponentenanalyse (Principal Component Analysis, PCA), welche daher nachfolgend näher erläutert wird.

Das Grundschema der PCA ist in Abbildung 10 dargestellt.

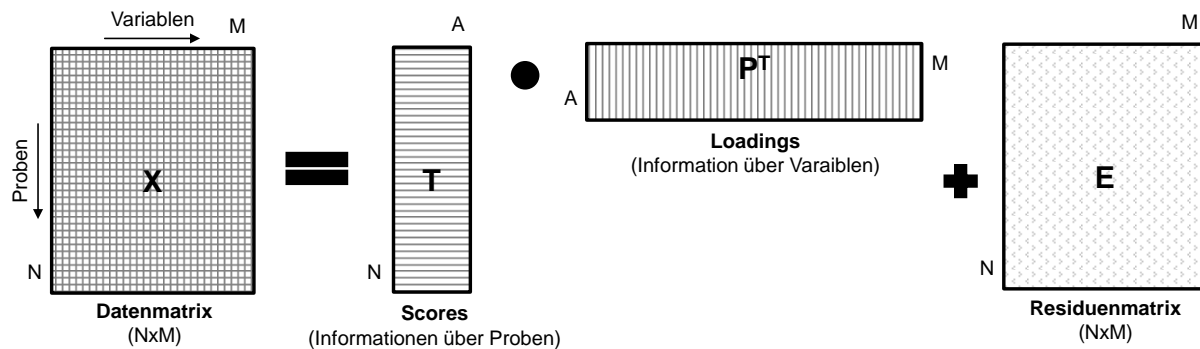


Abbildung 10: Prinzip der Hauptkomponentenanalyse (PCA), nach (Kessler 2007).

Eine Datenmatrix X wird durch die Lösung eines Eigenwertproblems in die sogenannte Scores- T und Loadings- P^T und Residuenmatrix E zerlegt. Die Datenmatrix hat die Form $N \times M$, wobei N der Anzahl der Proben und M der Anzahl der der jeweiligen Probe zugeordneten Variablen entspricht. Bei spektroskopischen Messungen wäre N die Anzahl an Einzelspektren und M die Anzahl an einzelnen Datenpunkten je Spektrum, welche geräteabhängig ist. Die Anzahl an Einzelspektren hängt vom jeweiligen Versuch ab. Bei der PCA wird ein neues Koordinatensystem so in die Datenmatrix gelegt, dass die Variablen mit der größten Varianz, also die mit der Hauptinformation, auf den sogenannten Hauptkomponenten (Principal Component, PC) ausgerichtet werden. Die einzelnen Hauptkomponenten sind wiederum orthogonal zueinander orientiert. Die Loadings beschreiben hierbei die Lage der Variablen bezüglich des neuen Koordinatensystems (Koordinatentransformation). Um alle Variablen zu berücksichtigen, enthält diese Matrix ebenso viele Spalten wie die Datenmatrix. Die Scores sind der Beitrag jeder Probe zu den Hauptkomponenten. Diese Matrix enthält folglich N Zeilen, um ebenso alle Proben auch nach der Transformation abbilden zu können. Das Ziel des Verfahrens ist es eine Datenreduktion zu erreichen und Rauschen (statistische Schwankungen) von den eigentlichen Informationen zu trennen. Dies ist dann erfolgreich, wenn die Anzahl der Spalten A der Scoresmatrix T kleiner ist, als die Anzahl der ursprünglichen Variablen M . Variablen, die nur Rauschen enthalten, werden in der Residuenmatrix E zusammengefasst. Entspricht die Anzahl der Spalten in der Scoresmatrix der Anzahl an Variablen, so müssen alle Variablen für die Hauptkomponentenanalyse berücksichtigt werden. In diesem Fall findet keine Datenreduktion statt und die Residuenmatrix verschwindet (Kessler 2007).

Bei der quantitativen Auswertung von Spektren mittels PLS werden zwei Datenmatrizen benötigt. Dies ist in Abbildung 11 veranschaulicht. Die Datenmatrix \underline{X} enthält die Einzelspektren und die jeweiligen Datenpunkte. In der Referenzdatenmatrix \underline{Y} sind die zu den jeweiligen Spektren gehörenden Referenzdaten enthalten. Deren Ursprung kann beispielsweise eine Einwaage, die Analytik mittels GC oder HPLC oder auch ein theoretischer Wert sein.

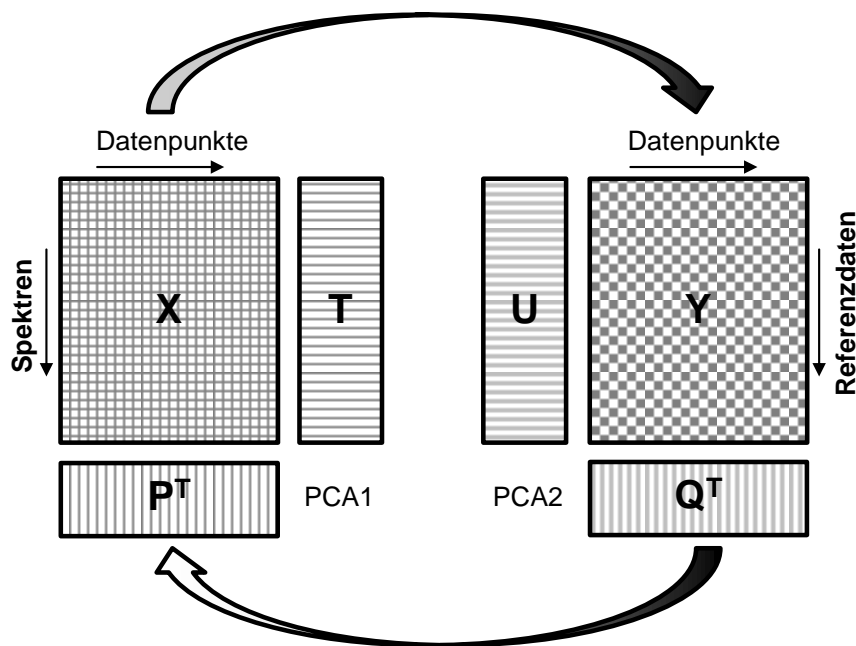


Abbildung 11: Prinzip der Partial Least Square Regression (PLS), nach (Kessler 2007).

Die PLS wendet die PCA sowohl auf die X- als auch auf die Y-Daten an. Der häufig zum Einsatz kommende NIPALS-Algorithmus (**N**onlinear **I**terative **P**artial **L**east **S**quares) (Wold 1974) nutzt hierbei zur iterativen Berechnung der PLS den größten \underline{U} -Scores Vektor der Referenzdaten als Startpunkt für die Berechnung der \underline{T} -Scores der X-Daten. Hierdurch erfolgt die aktive Verbindung beider Datenräume, zu Gunsten sehr weniger PLS-Komponenten und daher robusten Modellen. Einfachere Verfahren wie die Multivariate Regression (Ordinary Least Square, OLS) sind ungeeignet zur Verarbeitung von Spektren, da üblicherweise sehr viel mehr Datenpunkte vorliegen als Einzelspektren und die OLS quadratische Matrizen voraussetzt (Kessler 2007).

Neben dem rein auf Statistik basierenden PLS-Verfahren, hat sich das sogenannte Indirect Hard Modeling (IHM) etabliert (Kriesten et al. 2008). Hierbei werden die Mischungsspektren als gewichtete Einzelspektren der Reinkomponenten interpretiert. Unter Berücksichtigung von physikalischen Effekten, die bei der Spektroskopie von Mischproben auftreten, z. B. Peakverschiebung durch

gegenseitige energetische Beeinflussung zweier Moleküle, können äußerst robuste Spektralmodelle erstellt werden, die für diese Szenarien konventionellen PLS-Modellen überlegen sind. Für komplexe Feedgemische, bei denen nur die Zielkomponente und das Lösungsmittel bekannt sind, ist das Verfahren jedoch nicht geeignet (Kriesten et al. 2008).

2.8.4 Datenvorbehandlung

Ziel von PCA und PLS ist die Datenreduktion und die Offenlegung von Hauptinformationen, die anschließend zusammen mit Referenzdaten zu möglichst robusten Modellen verrechnet werden. Beide Verfahren können von einer geeigneten Datenvorbehandlung profitieren, was vor allem in der Spektroskopie gängige Praxis ist. Aus diesem Grund wird ein kurzer Überblick über Standard-Methoden zur Datenvorbehandlung gegeben.

Glättung

Die Glättung der Daten ist das einfachste und häufigste Verfahren. Hierbei wird vor allem zwischen dem gleitenden Mittelwert und der Medienglättung unterschieden. Der gleitende Mittelwert wird üblicherweise durch den Savitzky-Golay-Algorithmus berechnet, bei der lediglich ein Polynom über eine Serie von k Stützstellen (Fensterbreite) interpoliert wird und somit eine Datenglättung eintritt. Bei der Medienglättung wiederum werden aufeinander folgende Datenpunkte auf ihren Medianwert reduziert. Dies wird bevorzugt eingesetzt um Spikes aus den Daten zu entfernen (Kessler 2007).

Ableitung

Ein weiteres gängiges Verfahren ist die Bildung von Ableitungen. In der Spektroskopie kommt hierbei ebenfalls häufig der Savitzky-Golay-Algorithmus zum Einsatz. Zunächst wird wieder ein Polynom durch eine vorgegebene Anzahl von Stützstellen interpoliert und anschließend abgeleitet. Durch die 1. Ableitung werden systematische Abweichungen der Basislinie, z. B. durch ungleichmäßigen Lichteinfall, entfernt und zudem überlagernde Peaks getrennt. Mit der 2. Ableitung werden zusätzliche lineare Trends der Basislinie entfernt (Kessler 2007).

Standard Normal Variate (SNV)

Bei der Standard Normal Variate (SNV) werden Änderungen in der Steigung und im Achsenabschnitt, die beispielsweise von einer veränderlichen Schichtdicke der Probe

oder Streulichteinflüssen herrühren, unterdrückt. Dabei werden von jedem Spektrum der Mittelwert μ und die Standardabweichung σ gebildet. Von jedem einzelnen Spektralwert X wird anschließend der Mittelwert abgezogen und durch die Standardabweichung dividiert. Es handelt sich also um eine Z-Transformation jedes einzelnen Spektralwerts (Kessler 2007):

$$Z = \frac{X - \mu}{\sigma} \quad (36)$$

2.9 Feedcharakterisierung

Zur Auswahl und Auslegung, aber vor allem für die Skalierbarkeit von thermischen Grundoperationen, werden zuverlässige Stoffdaten benötigt. Diese thermodynamischen Daten können entweder durch Modelle, wie UNIFAC oder COSMO-RS, berechnet werden oder sind experimentell zugänglich, wie z. B. die Löslichkeit. Vor allem der experimentelle Weg ist nur bei einer kleinen Anzahl von Komponenten möglich, die zudem noch in entsprechenden Mengen verfügbar sein müssen. Gerade bei komplexen Molekülen, wie Proteinen oder auch großen pflanzenbasierten Verbindungen, versagen Stoffdatenmodelle bzw. die dafür notwendige Theorie fehlt. Auch sind diese Substanzen zumeist nicht kommerziell verfügbar oder extrem teuer (Koudous et al. 2014; Koudous 2017).

Eine Möglichkeit um Stoffdaten dennoch zu bestimmen, ist die sogenannte Feedcharakterisierung. Dabei werden die relevanten Stoffdaten für definierte Schlüsselkomponenten in den komplexen Feedgemischen direkt durch thermische Grundoperationen im Labormaßstab ermittelt. Der Vorteil dabei ist, dass direkt mit dem im Prozess verwendeten Feed gearbeitet und somit die Gemischthermodynamik mitberücksichtigt wird. Auch ist der Feed, im Gegensatz zum Reinstoff, in der Regel in hinreichend großen Mengen für Laborstudien verfügbar.

Ein Beispiel für die Feedcharakterisierung ist die Adsorptionschromatographie. Wird das Feedgemisch beispielsweise auf einer Normalphase getrennt, so beruht der Trenneffekt auf den verschieden stark ausgeprägten elektrostatischen Wechselwirkungen der einzelnen Komponenten mit den Ladungen des Kieselgels. Je polarer das Molekül ist, desto intensiver sind die Wechselwirkungen und umso länger ist seine Retentionszeit. Dadurch können einzelne Moleküle nach ihrer Polarität getrennt werden (Josch et al. 2012; Chémat & Strube 2015).

Weitere Grundoperationen und die damit einhergehenden thermodynamischen Stoffdaten sind in Tabelle 3 aufgeführt (Josch et al. 2012; Chémat & Strube 2015):

Tabelle 3: Grundoperationen bei der Feedcharakterisierung (Josch et al. 2012; Chémat & Strube 2015)

Größenausschlusschromatographie	Molekülgröße, Molmasse
Ionenaustauschchromatographie	Isoelektrischer Punkt
Affinitätschromatographie	Affinität zu gewissen Gruppen nach Schlüssel-Schloss Prinzip
RP/NP-Chromatographie	Polarität
Hydrophobe	Hydrophobizität
Interaktionschromatographie	
Destillation	Dampf-Flüssig Gleichgewicht
Flüssig-Flüssig Extraktion	Flüssig-Flüssig Gleichgewicht
Membranverfahren	Molekülgröße, Molmasse
Fest-Flüssig Extraktion	Fest-Flüssig Gleichgewicht

2.10 Quality by Design (QbD)

Ein Aspekt, der immer wichtiger wird in der Produkt- und Prozessentwicklung, ist die Sicherstellung von Produktqualität. Dies geht einher mit immer komplexer werdenden Produkten, hochverzweigten Lieferketten und behördlichen sowie rechtlichen Anforderungen. Besonders im Bereich der Arzneimittelproduktion hat sich hierbei das sogenannte „Quality by Design“ etabliert.

Das Ziel des Prinzips „Quality by Design“ ist in der Q8(R2) des internationalen Konzils für Harmonisierung beschrieben. Pharmazeutische Prozessentwicklung soll nach einem methodischen Ansatz durchgeführt werden, dessen Fokussierung auf dem Einfluss von Risikofaktoren auf festgelegte Qualitätskriterien liegt. Elementare Bestandteile des methodischen Ansatzes sind die umfangreiche Risikobewertung und die Ausarbeitung einer Kontrollstrategie (vgl. ICH-Guideline (FDA 2006; ICH 2009)).

Der Entwurf von Produktionsprozessen für pharmazeutische Produkte soll auf der Basis fundierter wissenschaftlicher Erkenntnisse und den Erfahrungen aus vorangegangenen Studien erfolgen (ICH 2009). Auf dieser Basis wird ein sogenannter „Design Space“ entworfen. Innerhalb dieses Design Space dürfen sich Prozessparameter bewegen, wobei nachweislich keine Beeinflussung der Produktqualität auftritt. Dadurch entfällt die vormals nötige Neuzulassung des Herstellungsprozesses.

Gleichzeitig bietet die Prozessentwicklung die Chance, ein vertiefendes Verständnis der Einflussgrößen auf die Qualität zu erlangen. Im Gegensatz zur konventionellen

Verfahrensentwicklung soll die Qualität des Produktes nicht zum Abschluss des Produktionsprozesses durch Tests nachgewiesen werden. Der QbD-Ansatz zielt hingegen auf die Gewährleistung der Qualität durch ein fundiertes, wissenschaftlich getestetes und dokumentiertes Prozessverständnis ab. Ausgehend von der Definition der Qualität folgen weitere Schritte zur Vertiefung des Prozessverständnisses, mit dem Ziel einer aktiven Qualitätskontrolle. Der methodische QbD-Ansatz ist folglich kein Gegensatz oder Widerspruch zur klassischen Prozessentwicklung, sondern als Erweiterung zu verstehen. Auch eine Ausbeuteoptimierung kann den Anspruch von Quality by Design erfüllen (ICH 2009). Der Nachweis eines solchen vertieften Prozessverständnisses ermöglicht eine bessere Kontrolle qualitätsgefährdender Prozessparameter und erlaubt in Folge eine flexiblere Prozessführung. Der Ablauf der Prozessentwicklung nach dem QbD-Schema ist in Abbildung 12 dargestellt.

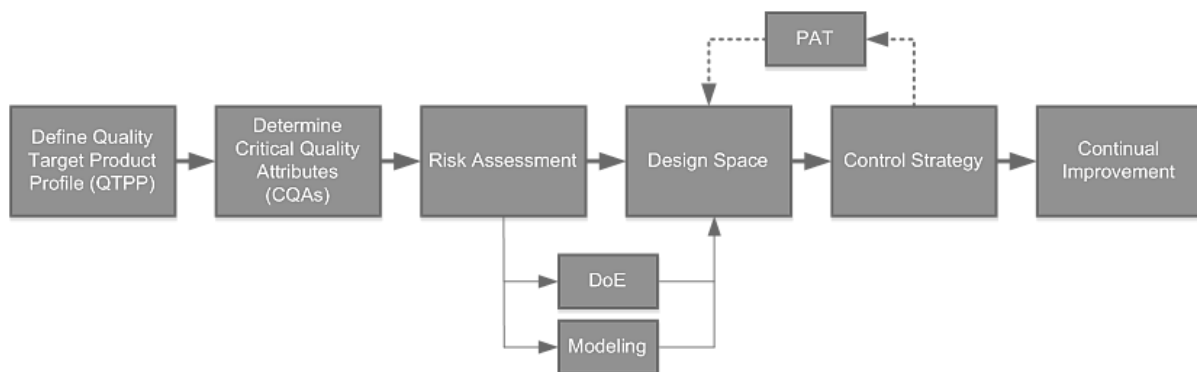


Abbildung 12: Ablauf der Prozessentwicklung nach dem QbD-Prinzip (ICH 2009; Eser 2016; Uhlenbrock et al. 2017).

Die Qualitätsdefinition ist ein grundlegender Schritt des QbD-Ansatzes. Als Qualität werden alle Einflussgrößen verstanden, die für die Anwendung letztlich relevant sind, z. B. mikrobielle Belastung des Präparats. Der Patient darf nur Produkte erhalten, die in allen Aspekten die gewünschten Eigenschaften besitzen. Aus diesen Kategorien wird ein Qualitätsprofil des Produkts (Quality Target Product Profile (QTPP)) abgeleitet. Anschließend werden die für die Produktqualität ausschlaggebenden Einflussfaktoren (Critical Quality Attributes (CQAs)), wie beispielsweise die Auflösegeschwindigkeit einer Tablette, bestimmt. Durch das sogenannte Risk Assessment werden anschließend die Prozessparameter bestimmt, die potentiell einen Einfluss auf die zuvor festgelegten CQAs haben. Gängige Methoden des Risk Assessments sind die *Failure Mode Effects Analysis* (FMEA) oder die *Hazard Analysis and Critical Control Points* (HACCP). Daraufhin erfolgt die Definition eines geeigneten Design Space an Eingangs- und Betriebsparametern, in dessen Grenzen die gewünschte Produktqualität immer gewährleistet wird. Zur Bestimmung dieses

Design Space, wird oftmals auf die statistische Versuchsplanung (Design of Experiments, DoE) zurückgegriffen. Physiko-chemische Prozessmodellierung kann ebenso einen wertvollen Beitrag zur statistischen Versuchsplanung leisten und wird in dieser Arbeit intensiv behandelt. Um den Prozess jederzeit im behördlich zugelassenen Design Space zu halten, ist eine geeignete Kontrollstrategie notwendig. Hierzu wird seitens der FDA die sogenannte *Process Analytical Technology* (PAT) vorgeschlagen (FDA 2004). Das Konzept sieht vor, die Produktqualität in Echtzeit mit modernen spektroskopischen In-Line Messverfahren zu überwachen und geeignet zu regeln. Ein weiterer wesentlicher Bestandteil des QbD ist die kontinuierliche Weiterentwicklung des Prozesses sowie die kritische Neubetrachtung von definierten Qualitätsattributen und Verknüpfungen. Ziel ist die Erhöhung des Prozessverständnisses während der gesamten Produktlebensdauer. Dieses Wissen kann zudem als sogenanntes *Prior Knowledge* in die Neugestaltung anderer Produkte und Prozesse einfließen und wird von den Zulassungsbehörden als Expertenwissen anerkannt (ICH 2009). Vor allem im Hinblick auf kontinuierliche Prozessführung bietet das QbD-Prinzip bei konsequenter Anwendung die Möglichkeit der sogenannten Realtime Release. Die erzeugten Produkte werden, falls sie im Design Space prozessiert wurden, direkt zum Verkauf freigegeben. Entsprechender Aufwand in Qualitätslabors wird auf die Bearbeitung von Stichproben reduziert.

3. Material und Methoden

3.1 Probenpräparation

Um die Stoffaustauschfläche zu erhöhen, wird das Extraktionsgut in einer Messermühle Retsch® Grindomix 200 gemahlen. Das Pflanzenmaterial wird bei 4 °C im Kühlhaus gelagert, Analysenstandards und ungemessene Proben bei -20 °C im Tiefkühler. Zur Messung der Partikelgrößenverteilung steht ein Siebturm zur Verfügung. Ferner besteht die Möglichkeit an einem Laserbeugungsmessgerät (HELOS®, Sympatec) und einer dynamischen Bildauswertung (QICPIC®, Sympatec) die Pflanzenpartikel zu charakterisieren.

3.2 Fest-Flüssig Extraktion

Mittels der Mazeration werden die Gleichgewichtsdaten der jeweiligen Komponenten bestimmt. Die Experimente erfolgen in einem 800 mL Laborextraktor mit aufgeflanschem Drei-Wege Deckel. Durch den mittleren Schliff im Deckel wird eine Rührerwelle geführt und mit einem IKA® Laborrührer verbunden. Die beiden verbleibenden Öffnungen werden mit Stopfen verschlossen. Zwischen dem Extraktor und dem Deckel verhindert eine Teflondichtung das Austreten von Extrakt. Der Mazerator ist temperierbar.

Die Perkolation erfolgt in einem temperierbarem Stahlrohr. Der Innendurchmesser beträgt etwa 26 mm und die Länge 190 mm. Daraus folgt ein Volumen von etwa 100 mL. An jedes Ende des Rohres wird ein Auslassstück montiert, in das je eine Stahlfritte eingelegt wird. Diese dient dazu, das Extraktionsgut zurückzuhalten, damit keine Partikel die Kapillaren verstopfen. Das Lösungsmittel wird durch eine HPLC-Pumpe gefördert. Ein Fraktionssammler sammelt den entstehenden Extrakt zeitlich getaktet. Zur Skalierung und zur Gewinnung ausreichend großer Extraktmengen für die Feedcharakterisierung steht eine ebenfalls temperierbare Pilotanlage mit vier verschiedenen Säulengrößen zur Verfügung: 1,12 L, 2,3 L, 4,7 L und 9,4 L. Für die In-Line Messung des Extraktionsverlaufs wird der Perkulationsaufbau um eine Durchflusszelle und der entsprechenden Messtechnik erweitert. Für das Lösungsmittelscreening werden 3 g zerkleinertes Pflanzenmaterial mit 40 mL Lösungsmittel in 50 mL-Zentrifugenröhrchen vermischt und auf dem Schwenktisch für 24 h bei Raumtemperatur extrahiert. Anschließend wird das Pflanzenmaterial sedimentiert und der Überstand analysiert.

3.3 Heißwasserextraktion (PHWE)

Das Fließbild der Anlage ist in Abbildung 13 dargestellt. Eine Kolbenpumpe fördert das Wasser zur Extraktionssäule, welche mit dem Pflanzenmaterial gefüllt ist. Die Säule selbst besteht aus Edelstahl, hat einen Durchmesser von 10 mm und eine Länge von 100 mm. Die Säule und eine Edelstahlkapillare, die als Aufheizstrecke dient, sind zum Temperieren in einem Gaschromatographie-Ofen montiert. Der Extrakt wird anschließend in einer weiteren Kapillare, welche sich in einem Wasserbad befindet, wieder abgekühlt. Ein Ventil sorgt für den nötigen Druckaufbau, um das Wasser im flüssigen Zustand zu halten.

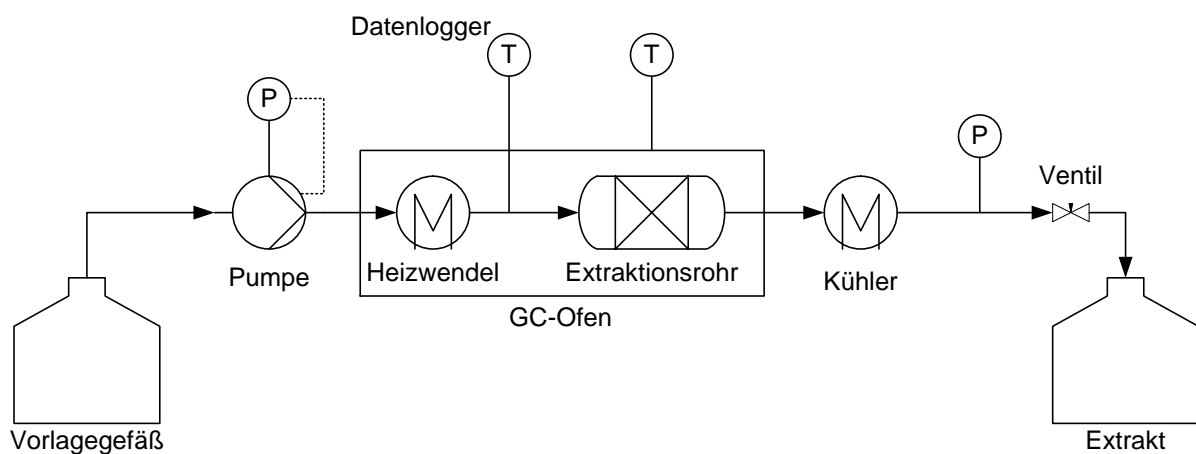


Abbildung 13: Laboranlage PHWE.

Um den thermischen Zerfall zu untersuchen, wird der Extrakt im Kreis geführt. Dadurch kommt die eigentliche Extraktion nach einer gewissen Zeit zum Erliegen und der thermische Zerfall der Komponenten kann beobachtet werden. Durch die Kreislaufführung sind zudem beliebige Verweilzeiten einstellbar.

3.4 Flüssig-Flüssig Extraktion

Die in der Prozessentwicklung durchgeführte Flüssig-Flüssig Extraktion erfolgt in einem 1000 mL Rundkolben mit Magnetrührer unter Rückfluss. Zur Phasentrennung kommt ein 1000 mL Scheidetrichter zum Einsatz. Für Screeningversuche werden 50 mL Zentrifugenröhrchen mit den beiden Phasen gefüllt und auf einem Schwenktisch für 24 h bewegt, bevor Proben gezogen und analysiert werden.

3.5 Analytische Chromatographie

Zur quantitativen Bestimmung nichtflüchtiger Extraktbestandteile dient die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC). Flüchtige Extraktbestandteile, wie ätherische Öle, werden am Gaschromatographen analysiert. Bei der HPLC handelt es sich um eine Elite LaChrom® HPLC mit einem Dioden Array Detektor DAD-L 2455 von Hitachi® und einem Lichtstreuendetektor (ELSD) vom Typ Alltech® 3300. Der GC ist ein Agilent® SCION® 436-GC mit Flammenionisationsdetektor (FID). Die einzelnen Methoden sind unten stehender Tabelle zu entnehmen. Die Kalibrierung erfolgt jeweils über einen externen Standard. Die Proben werden vor der Analyse mittels eines 0,2 µm Spritzenfilters filtriert. Alle eingesetzten Eluenten sind in HPLC Qualität. Das hochreine Wasser wird einer Sartorius® arium® pro entnommen.

Tabelle 4: Übersicht über die eingesetzten HPLC und GC Methoden.

HPLC	
Artemisinin (Beifuß)	PharmPrep RP18 Merck® 250-4, 25°C, Acetonitril/Wasser 60/40 v/v, isokratisch 1 mL/min, $t_R = 6,9$ min, DAD 190 nm, ELSD Verdampfer 36 °C, 1,6 mL/min Luft, Injektionsvolumen 10 µL
10-Deacetylbaccatin III (Eibe)	PharmPrep RP18 Merck® 250-4, 25°C, Acetonitril/Wasser 25/75 v/v, isokratisch, 1 mL/min, $t_R = 17,2$ min, DAD 233 nm, Injektionsvolumen 10 µL
Hyperosid (Weißdorn)	PharmPrep RP18 Merck® 250-4, 25°C, 1 mL/min Methanol/Acetonitril/Wasser (pH 2,5 mit ortho-Phosphorsäure) 16/21/63 v/v/v, $t_{R,NK1} = 3,7$ min, $t_{R,NK2} = 4,2$ min, $t_{R,NK3} = 7,3$ min, $t_{R,Hyp} = 4,8$ min, DAD 355 nm, Injektionsvolumen 5 µL
GC	
Anethol, Fenchon (Fenchel)	Agilent® DB-5 30m x 0,32 mm, 0,25 µm Film, Detektor Temperatur 280°C, Injektor Temperatur 250°C, Split 1:120, Säulen Temperatur: 80°C für 3 min, 8°C/min für 15 min, 200°C für 3 min, Makeup-Gas: Wasserstoff, Injektionsvolumen 1 µL, $t_{R, Anethol} = 7,8$ min, $t_{R, Fenchon} = 4,2$ min

3.6 Spektroskopie

Zur Messung von IR Spektren stehen die Fourier-Transformations-Infrarotspektrometer (FTIR) Bruker® Equinox® 55 und Bruker® alpha® zur Verfügung. Die Raman Spektren werden an einem QEPRO® Spektrometer von Ocean Optics®, ausgestattet mit einem 785 nm Diodenlaser, gemessen. Die Datenauswertung erfolgt in OPUS® 6.5 und Unscrambler® X 10.5.

4. Ergebnisse und Diskussion

In diesem Abschnitt wird auf die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit näher eingegangen. Als mögliche Alternative zur konventionell eingesetzten, üblicherweise lösungsmittelbasierten Extraktion erfolgt eine methodische Betrachtung der Heißwasserextraktion (PHWE). Danach werden Methoden zur Prozessintensivierung und Qualitätssicherung bei der Extraktion und Aufreinigung pflanzlicher Inhaltsstoffe vorgestellt. Dazu zählen die Weiterentwicklung der bereits etablierten physiko-chemischen Prozessmodellierung, Einsatz von spektroskopischen Methoden zur In-Line Überwachung der Extraktion in Echtzeit und die Kombination von Heißwasserextraktion und Nanofiltration zur Aufkonzentrierung des Extrakts.

Anschließend wird anhand zweier Studien sowohl die Extraktion und Aufreinigung einer Einzelsubstanz (Artemisinin aus Einjährigem Beifuß), als auch die Herstellung eines direkt eingesetzten Extrakts (Weißdorn) diskutiert. Abbildung 14 verdeutlicht den Aufbau der Studien: durchgezogene Pfeile entsprechen Studie 1 (Reinstoff) und gestrichelte Pfeile Studie 2 (Extrakt).

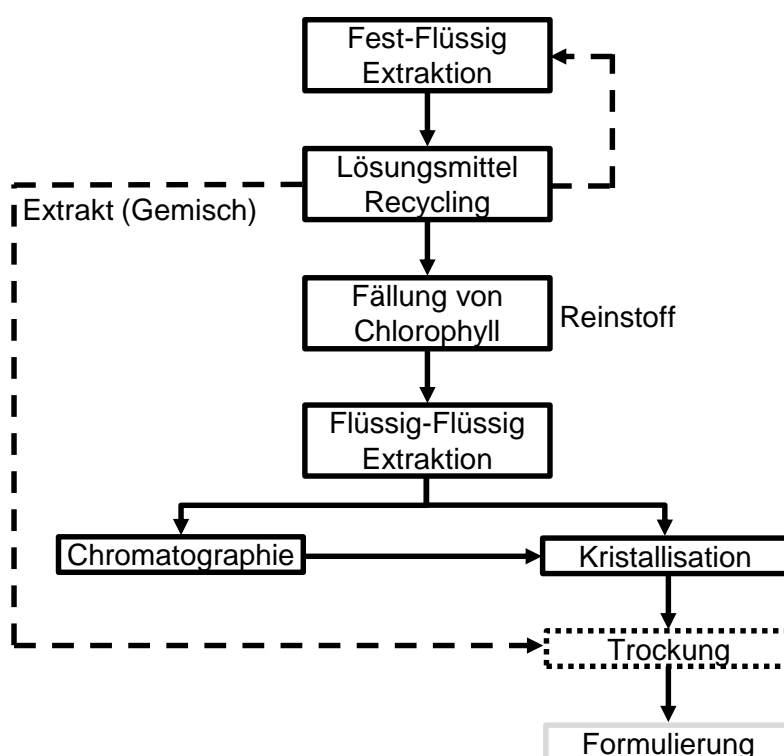


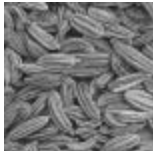



Abbildung 14: Prozessvarianten bei der Gewinnung von pflanzlichen Inhaltsstoffen.

Beides sind repräsentative Verfahren im Bereich der Phytoextraktion zur Herstellung von pharmazeutischen Produkten. Die vorgestellten Konzepte sind aber direkt übertragbar auf die Produktion von Aromen, Geschmacksstoffen oder auch

natürlichen Schädlingsbekämpfungsmitteln. In den Studien wird jeweils eine optimierte Heißwasserextraktion mit einer optimierten konventionellen Extraktion verglichen, beide Verfahren durch ein physiko-chemisches Prozessmodell beschrieben und anhand einer Wirtschaftlichkeitsbetrachtung bewertet. Wie bereits erwähnt, kommen in dieser Arbeit unterschiedliche Stoffsysteme zum Einsatz. Dies dient vor allem dazu, die vorgestellten Methoden und Verfahren möglichst allgemeingültig zu entwickeln und die Übertragbarkeit auf andere Stoffsysteme zu prüfen. Tabelle 5 gibt eine Übersicht über die verwendeten Modellsysteme und verweist auf die damit entwickelten Methoden. Neben der Möglichkeiten der Prozessintensivierung werden Prozessentwürfe zur Weiterverarbeitung des Extrakts erarbeitet und diskutiert.

Tabelle 5: Übersicht über Stoffsysteme und Verfahren/Methoden in dieser Arbeit.

	Einjähriger Beifuß <i>Artemisia annua</i> L.	Europäische Eibe <i>Taxus baccata</i> L.	Fenchel <i>Foeniculum vulgare</i> L. MILL.	Weißdorn <i>Crataegus monogyna</i> JACQ.
Alle Abbildungen aus (van Wyk et al. 2015)				
Zielsubstanz(en)	Artemisinin	10-Deacetylbaccatin III	Anethol, Fenchon	Hyperosid
Substanzklasse	Sesquiterpen	Taxan	Terpene	Polyphenol
Lokalisation	Blatt, Blüte	Nadel	Frucht	Blatt
Verwendung	Pharmazie (Malaria-Therapie)	Pharmazie (Krebs-Therapie)	Duft- und Aromastoff	Pharmazie (Extrakt gegen Herzschwäche)
Modellsystem in dieser Arbeit für:	Heißwasserextraktion (Abschnitt 4.6.4, Seite 104) Perkolation (Abschnitt 4.6.2, Seite 101) Prozessentwicklung (Abschnitt 4.6.5, Seite 107) Membranverfahren (Abschnitt 4.4.3, Seite 75)	Heißwasserextraktion (Abschnitt 4.3, Seite 49) Partikelgrößenverteilung (Abschnitt 4.4.1.1, Seite 57) Solventzusammensetzung (Abschnitt 4.4.1.2, Seite 61)	In-Line Messung (Abschnitt 4.4.2, Seite 66)	Heißwasserextraktion (Abschnitt 4.5.3, Seite 83) Perkolation (Abschnitt 4.5.2, Seite 82)

4.1 Fehlerbetrachtung

Alle im Folgenden gezeigten Ergebnisse sind mit Fehlerbalken versehen. Diese ergeben sich aus einer Fehlerrechnung und der Standardabweichung σ bei Mehrfachbestimmungen (Deutsches Institut für Normung 1996).

$$\bar{x} = x \pm (\Delta x + \sigma) \quad (37)$$

Der Fehler folgt dabei der Gauß'schen Fehlerfortpflanzung (Deutsches Institut für Normung 1996):

$$\Delta x = \frac{\partial x}{\partial y_1} \cdot \Delta y_1 + \frac{\partial x}{\partial y_2} \cdot \Delta y_2 + \dots \quad (38)$$

Die Messfehler der Modellparameterbestimmung haben einen direkten Einfluss auf die Qualität der Vorhersage des Modells. Darum müssten alle gezeigten Simulationen aus einer Kurve und zwei umhüllenden Funktionen bestehen. Die beiden Hüllkurven ergeben sich dabei durch eine Simulation, bei der jeweils der obere bzw. der untere Vertrauensbereich des Modellparameters zu Grunde liegt. Da dies allerdings zu unübersichtlichen Abbildungen führen würde, wird auf die Hüllkurven verzichtet. An entsprechenden Stellen wird dennoch der Modellfehler explizit ausgewiesen und diskutiert.

4.2 Modellparameterbestimmung

In den folgenden Abschnitten wird auf die beiden Parameter Totalgehalt und Gleichgewicht zurückgegriffen. Daher wird das Vorgehen zu deren Berechnung hier einmal aufgeführt. Die Ergebnisse werden dann in den jeweiligen Abschnitten gezeigt.

4.2.1 Totalgehalt

Der Totalgehalt der jeweils betrachteten Komponente wird mittels einer erschöpfenden Perkolation und Gleichung (39) bestimmt. Hierbei ist $X_{\text{Komp.}}$ die Beladung des Pflanzenmaterials mit der jeweiligen Komponente, $c_{\text{Komp.}}$ die Konzentration im Extrakt, V_{Extrakt} das Extraktvolumen und $m_{\text{EG,trocken}}$ die Menge des eingesetzten trockenen Pflanzenmaterials.

$$X_{\text{Komp.}} = \frac{c_{\text{Komp.}} \cdot V_{\text{Extrakt}}}{m_{\text{EG, trocken}}} \quad (39)$$

Wird im weiteren Verlauf von Ausbeute gesprochen, so bezieht sich diese immer auf den maximal möglichen Totalgehalt.

4.2.2 Gleichgewicht

Das Gleichgewicht zwischen der jeweils betrachteten Komponente im Lösungsmittel und im Feststoff wird mittels mehrstufiger Mazeration bestimmt. Dazu wird eine definierte Menge an Pflanzenmaterial und an Lösungsmittel für 24 h in einem Mazervationsgefäß extrahiert. Anschließend folgt die Entnahme einer Probe, bevor weiteres Lösungsmittel hinzugegeben wird und sich daraufhin ein neuer Gleichgewichtspunkt einstellt. Dieser Prozess kann beliebig oft und mit beliebigen Verhältnissen von Pflanze zu Lösungsmittel wiederholt werden, so lange die Mischung noch rührfähig ist. Die Restbeladung ergibt sich pro Stufe als Verhältnis der jeweiligen Komponente im Extrakt zur Gesamtmenge in der Pflanze mittels Gleichung (40).

$$q_{\text{Komp.}} = \frac{c_{\text{Komp.}} \cdot V_{\text{Extrakt}}}{X_{\text{Komp.}} \cdot m_{\text{EG, trocken}}} \quad (40)$$

Das Verfahren ist sehr genau und jeder Datenpunkt ist an sich beliebig oft reproduzierbar, da zwischen den einzelnen Stufen das Lösungsmittel nicht ausgetauscht wird und somit keine Massen aus dem System ausgetragen werden, sondern sich durch weitere Verdünnung lediglich ein neuer Gleichgewichtspunkt einstellt.

4.3 Heißwasserextraktion (PHWE)

Im folgenden Abschnitt wird die Heißwasserextraktion behandelt. Neben den Einsatzmöglichkeiten werden vor allem die modellhafte Beschreibung, sowie die damit verknüpfte Modellparameterbestimmung im Detail beschrieben (Sixt & Strube 2017a).

4.3.1 Potential

Die PHWE bietet prinzipiell die Möglichkeit Extraktionen mit konventionellen organischen Lösungsmitteln, auf das umweltverträgliche Lösungsmittel Wasser umzustellen. Um das Potential des Verfahrens einschätzen zu können, wurden Extraktionen mit Eibe (Sixt & Strube 2017a) und Beifuß (Sixt & Strube 2017b) als typische Beispielsysteme durchgeführt.

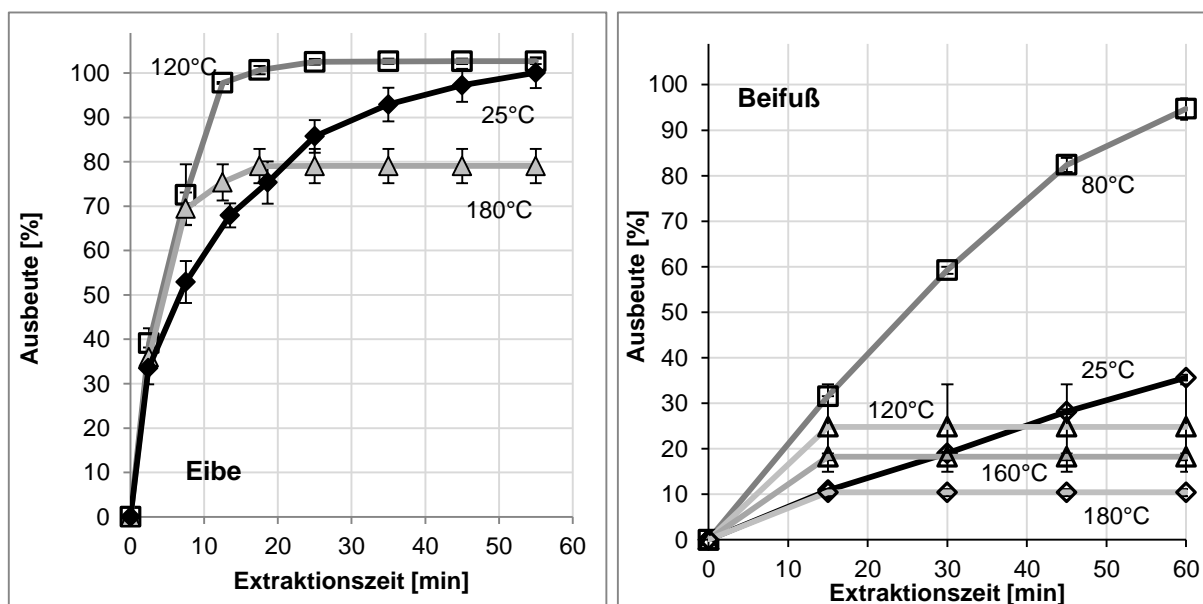


Abbildung 15: Extraktionskurven für Eibe (links) und Beifuß (rechts) für verschiedene Temperaturen bei jeweils gleichem Fluss (Sixt & Strube 2017b, 2017a).

Beim Beispielssystem Eibe mit der Zielsubstanz 10-Deacetylbaccatin III (Abbildung 15 links), wird die Geschwindigkeit der Extraktion bei einer Temperatur von 120 °C im Vergleich zur Extraktion bei Raumtemperatur etwa vervierfacht. Bei 180 °C liegt die Ausbeute lediglich nur noch bei etwa 80 %, was auf die hohe thermische Belastung der Zielkomponente und den damit einhergehenden Zerfall zurückzuführen ist.

Beim System Beifuß mit der Zielsubstanz Artemisinin (Abbildung 15 rechts) zeigt sich ein ähnliches Verhalten: Eine Extraktion bei 80 °C steigert die Produktivität etwa um das Dreifache, während bei 120 °C nur noch etwa 20 % der maximalen Ausbeute

erreicht werden (Sixt & Strube 2017b). Beide Beispielsysteme zeigen das große Potential des Verfahrens, jedoch auch, dass eine zu hoch gewählte Temperatur zu einem signifikanten Verlust der jeweiligen Zielkomponente führt. Zur *in-silico* Optimierung soll daher der Prozess modellhaft beschrieben werden.

4.3.2 Modellierung, Simulation und Modellparameterbestimmung

Um eine effiziente und datengetriebene Prozessauslegung durchführen zu können, wird die Heißwasserextraktion modellhaft beschrieben. Dies erfolgt mit dem bereits vorgestellten Modell, unter Berücksichtigung der Zerfallskinetik, welche in Form eines Reaktionsterms im DPF-Modell berücksichtigt wird (Sixt & Strube 2017a). Als Stoffsystem dient 10-Deacetylbaccatin III aus Eibe.

$$\frac{\partial c_L(z,t)}{\partial t} = D_{ax} \cdot \frac{\partial^2 c_L(z,t)}{\partial z^2} - \frac{u_z}{\varepsilon} \cdot \frac{\partial c_L(z,t)}{\partial z} - \frac{1-\varepsilon}{\varepsilon} \cdot k_f \cdot a_p \cdot [c_L(z,t) - c_P(r,z,t)] - k \cdot c_L^n \quad (41)$$

Um die Geschwindigkeitskonstante und die Reaktionsordnung des thermischen Zerfalls zu bestimmen, wird der entstehende Extrakt kontinuierlich im Kreis gefördert. Dadurch kann zum einen eine definierte Verweilzeit eingestellt werden und zum anderen wird eine Überlagerung der Extraktions- so wie der Zerfallskinetik, wie es bei der eigentlichen Extraktion der Fall ist, weitgehend vermieden und die Effekte somit voneinander getrennt. Für die Modellierung dieses Ablaufs muss zusätzlich eine Rührkesselbilanz mit berücksichtigt werden. Hierbei ist V das Volumen des Vorlagegefäßes, \dot{V} der Volumenstrom, c_L die Konzentration der betrachteten Komponente beim Eintritt in den Kessel und c_V die Konzentration dieser Komponente im Kessel. Ferner wird von einem ideal durchmischten Rührkessel ausgegangen, was im Versuchsaufbau durch ein Ultraschallbad erreicht werden soll (Sixt & Strube 2017a).

$$V \cdot \frac{\partial c_V}{\partial t} = \dot{V} \cdot (c_L - c_V) \quad (42)$$

Die Extraktionsverläufe bei verschiedenen Temperaturen im Kreislaufexperiment sind in Abbildung 16 dargestellt. Hierbei ist die deutliche Zunahme der Zerfallsgeschwindigkeit von 10-DAB bei Erhöhung der Temperatur zu erkennen.

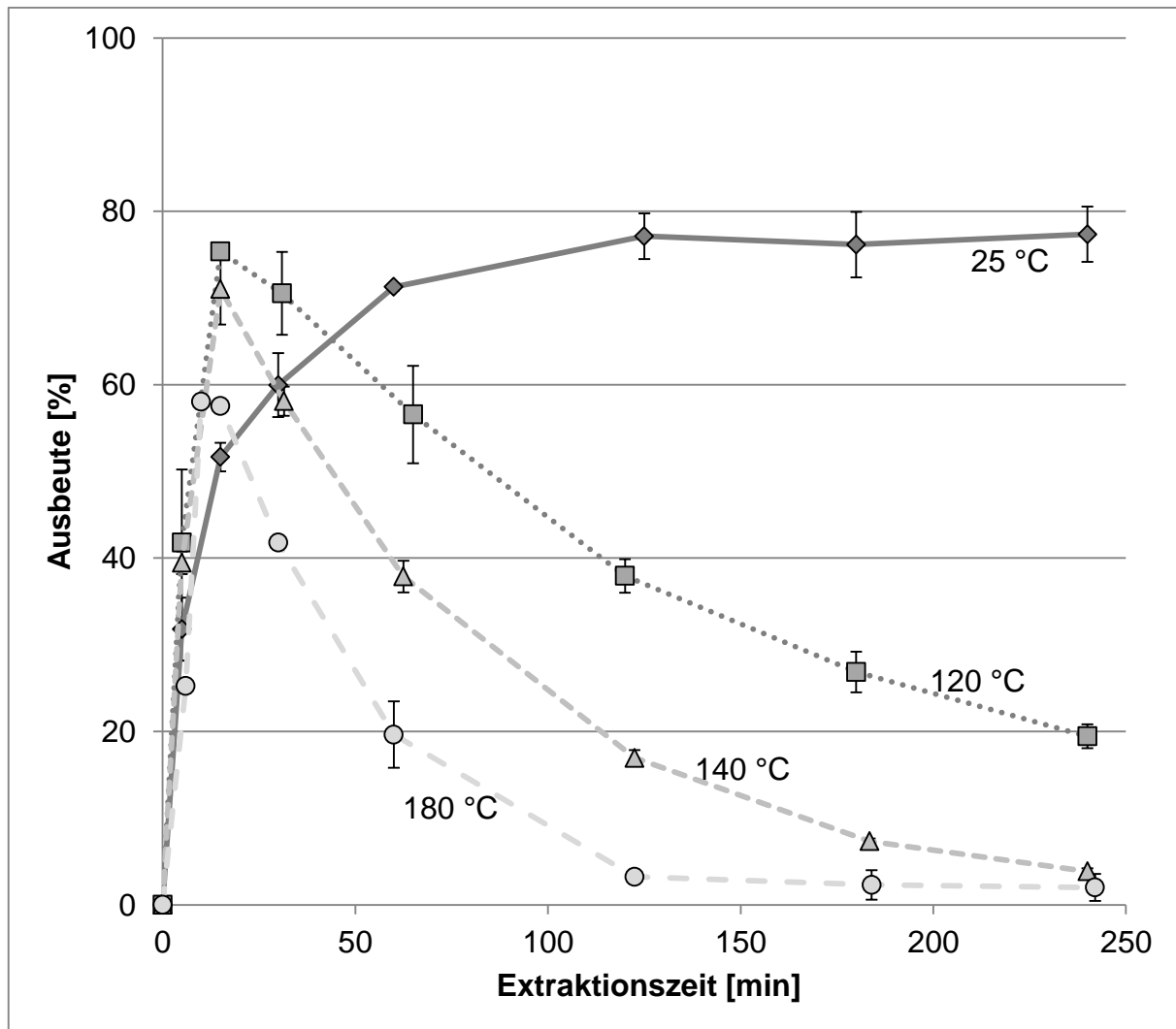


Abbildung 16: Thermischer Zerfall von 10-DAB bei der Extraktion von Eibe in Kreislaufführung (Sixt & Strube 2017a).

Durch Linearisierung mittels Gleichung (43) werden sowohl die Reaktionsordnung n als auch die Geschwindigkeitskonstante k für jede Temperatur bestimmt.

$$\log(r) = \log\left(\frac{\Delta c}{\Delta t}\right) = \log(k) + n \cdot \log(c) \quad (43)$$

Die linearisierten Daten sind in Abbildung 17 dargestellt. Bei 120 °C und 140 °C sind die logarithmierten Kinetiken annähernd linear. Beim prozesstechnisch irrelevanten Betriebspunkt von 180 °C sind größere Abweichungen zu erkennen.

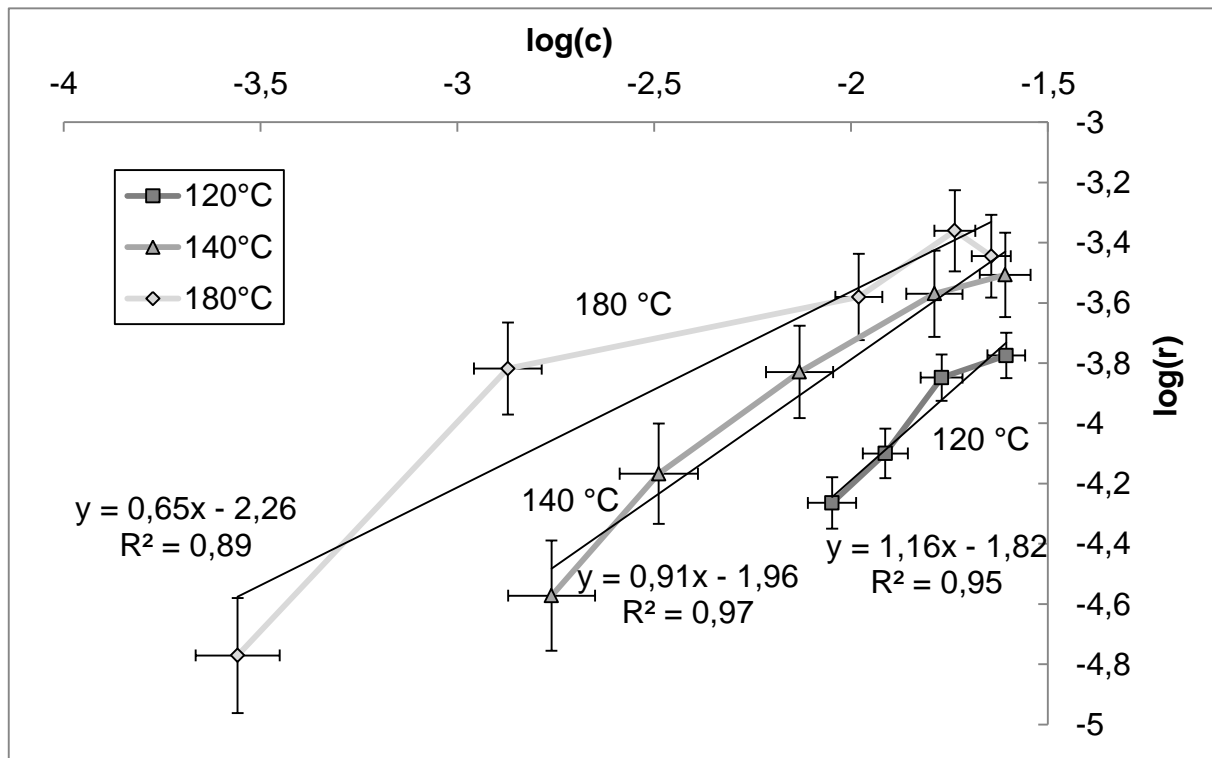


Abbildung 17: Linearisierung der Zersetzungskinetik für verschiedene Temperaturen.

Da die Probennahme im Vorratsgefäß erfolgt, wird lediglich eine Pseudo-Kinetik der Reaktion erfasst. Die reale Reaktion geschieht jedoch in der aufgeheizten Extraktionssäule, was zu einer Umrechnung der gemessenen Pseudo-Reaktionsgeschwindigkeiten führt. Auf Grund der Annahme, dass die Kinetik im Rührkessel und die reale Kinetik in der Extraktionssäule physikalisch ähnlich sind, sind ihre beiden ersten Damköhler-Zahlen (DaI) gleich groß (Gleichung (44)) (Sixt & Strube 2017b).

$$\text{DaI} = k \cdot c_{1,0}^{m-1} \cdot t_R \quad (44)$$

Wird das Produkt aus Geschwindigkeitskonstante k und der Startkonzentration $c_{1,0}^{m-1}$ zu den neuen Geschwindigkeitskonstanten im Rührkessel k_{CSTR} und im Extraktionsrohr k_{PFR} zusammengefasst, ergibt sich durch Umstellen Gleichung (45). Unter Berücksichtigung der jeweiligen Verweilzeiten im Vorlagegefäß t_{CSTR} und in der Extraktionssäule t_{PFR} , können die gemessenen Geschwindigkeitskonstanten in die real auftretenden umgerechnet werden (Sixt & Strube 2017a, 2017b). Da für das Gesamtsystem eine einheitliche Flussrate herrscht, können die Verweilzeiten ebenso durch die jeweiligen Behältervolumina ersetzt werden, unter Vernachlässigung nicht-idealer Strömungsverhalten.

$$k_{\text{PFR}} = k_{\text{CSTR}} \cdot \frac{T_{\text{CSTR}}}{T_{\text{PFR}}} = k_{\text{CSTR}} \cdot \frac{V_{\text{CSTR}}}{\varepsilon \cdot V_{\text{PFR}}} \quad (45)$$

Somit ergeben sich folgende Geschwindigkeitskonstanten und Reaktionsordnungen (Sixt & Strube 2017a):

Tabelle 6: Geschwindigkeitskonstanten und Reaktionsordnungen (h=Stunde, g=Gramm, L=Liter) (Sixt & Strube 2017a).

Rohdaten:		
120 °C	140 °C	180 °C
$k = 0,89 \cdot \frac{1}{h} \cdot \left(\frac{L}{g}\right)^{0,16}$ $n = 1,16$	$k = 0,66 \cdot \frac{1}{h} \cdot \left(\frac{g}{L}\right)^{0,08}$ $n = 0,91$	$k = 0,33 \cdot \frac{1}{h} \cdot \left(\frac{g}{L}\right)^{0,35}$ $n = 0,65$
Nach Umrechnung mit Formel (45):		
120 °C	140 °C	180 °C
$k = 6,19 \cdot \frac{1}{h} \cdot \left(\frac{L}{g}\right)^{0,16}$ $n = 1,16$	$k = 5,06 \cdot \frac{1}{h} \cdot \left(\frac{g}{L}\right)^{0,08}$ $n = 0,91$	$k = 2,28 \cdot \frac{1}{h} \cdot \left(\frac{g}{L}\right)^{0,35}$ $n = 0,65$

Üblicherweise wird die Temperaturabhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit mit dem Arrhenius-Ansatz berücksichtigt. Da in diesem Fall jedoch beobachtet wurde, dass sich mit der Temperatur auch die Geschwindigkeitskonstante ändert, wird nicht auf die Arrhenius-Gleichung zurückgegriffen.

Mit den so umgerechneten Parametern der jeweiligen Zerfallskinetik werden die Kreislaufversuche simuliert. Das Ergebnis ist in Abbildung 18 dargestellt. Das Simulationsergebnis der Kreislaufexperimente zeigt eine hohe Sensitivität bezüglich der Reaktionsordnung. Bereits kleine Messabweichungen haben daher starken Einfluss auf die Vorhersage. Zur bestmöglichen Vorhersage der Kreislaufexperimente, werden die Reaktionsordnungen angepasst, damit die eigentlichen Extraktionsversuche im Anschluss optimal simuliert werden können. Die Anpassung beträgt +26 % bei 180 °C, 0,1 % bei 140 °C und -10 % bei 120 °C. Zudem wird die Annahme getroffen, dass das Gleichgewicht aufgrund des kontinuierlichen Abbaus der Zielkomponente für den Prozess nicht limitierend ist und daher der Einfluss vernachlässigbar sei (Sixt & Strube 2017a).

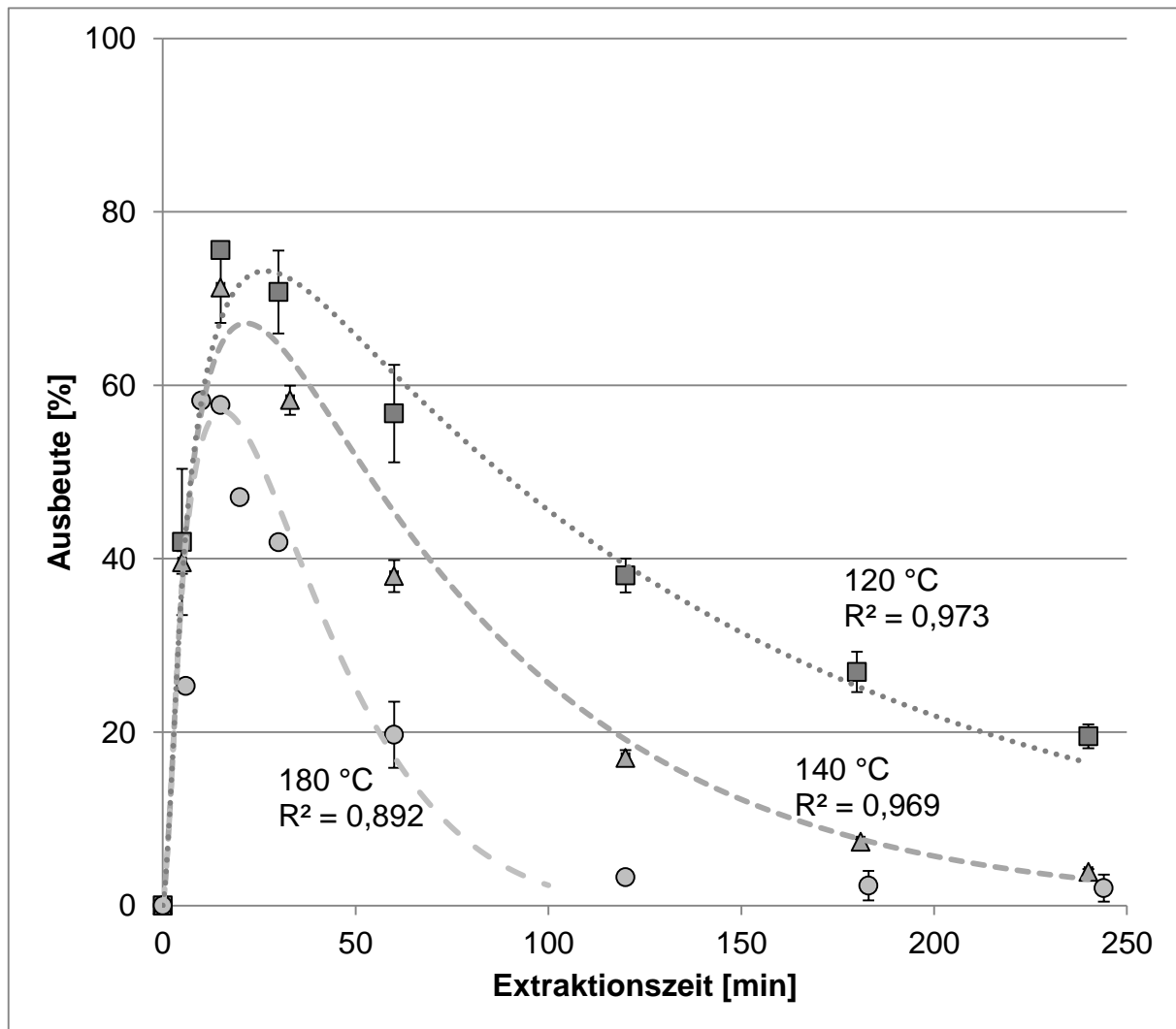


Abbildung 18: Ergebnisse der Simulation der Zerfallskinetik (Sixt & Strube 2017a).

Die Versuche können nach der gezeigten Anpassung durch das Modell in sehr guter Übereinstimmung abgebildet werden. Das Bestimmtheitsmaß beträgt im besten Fall 0,973 bei einer Temperatur von 120 °C und fällt bis zum prozesstechnisch und wirtschaftlich irrelevanten Betriebspunkt von 180 °C auf etwa 0,892 ab (Sixt & Strube 2017a).

Mittels dieser Daten wird anschließend die eigentliche Extraktion, in guter Übereinstimmung mit den experimentellen Werten, simuliert, was in Abbildung 19 dargestellt ist. Das Ergebnis ist in Abbildung 19 dargestellt. Auch hier wird der bevorzugte Betriebspunkt von 120 °C besser abgebildet als der Betriebspunkt bei 180 °C. Ebenso kann eine Maßstabsvergrößerung der Anlage prädiktiv simuliert werden (Sixt & Strube 2017a).

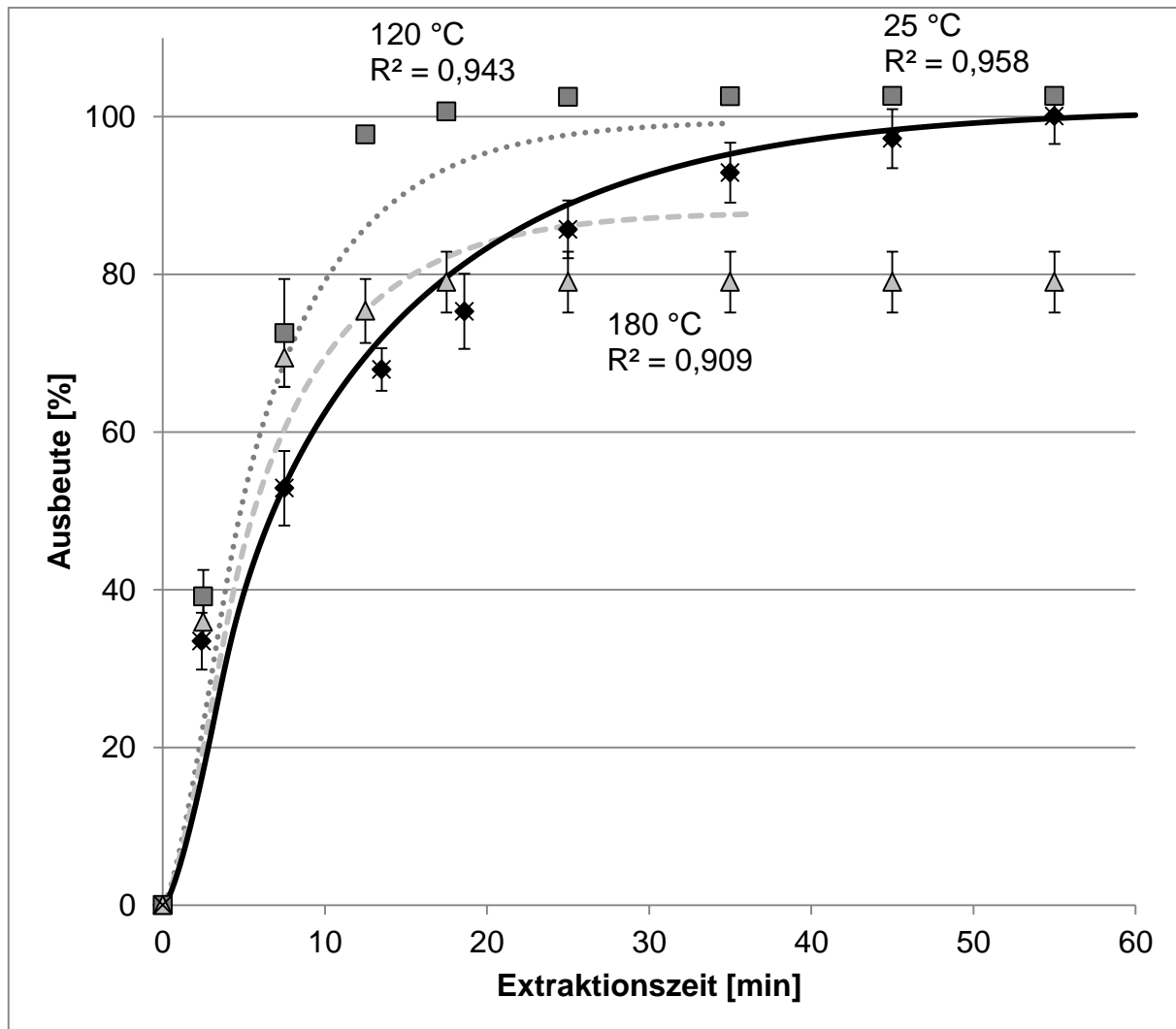


Abbildung 19: Ergebnisse der Simulation der Extraktionsexperimente (Sixt & Strube 2017a).

4.3.3 Bewertung

Die Pressurized Hot Water Extraction bietet großes Potential zur schnellen und umweltschonenden Gewinnung pflanzlicher Wertstoffe. Durch die valide modellhafte Beschreibung und die dazugehörige Modellparameterbestimmung wird eine moderne Prozessauslegung ermöglicht. Im gezeigten Beispiel lässt sich die Produktivität des Verfahrens um das Dreifache steigern, wenn statt Raumtemperatur bei 120 °C extrahiert wird. Hierbei ist allerdings der Zerfall von thermolabilen Pflanzeninhaltsstoffen zu berücksichtigen. Aus produktionstechnischer Sicht ist es wahrscheinlich, dass die Extraktion auch schon bei 90 °C möglich ist. Die damit einhergehende Produktivitätseinbuße gleicht die geringeren Investitions- und Wartungskosten der Anlage in diesem Fall aus. Da die PHWE aber definitionsgemäß bei Temperaturen größer 100 °C und damit verbunden auch bei Betriebsdrücken größer 1 bar arbeitet, wurde dieser Betriebspunkt hier nicht berücksichtigt. Der

aufgezeigte Verlauf von Modellierung und Simulation wäre gleich. Beim gewählten Beispielsystem konnte eine kleiner werdende Reaktionsordnung bei einer Zunahme der Temperatur beobachtet werden. Normalerweise folgen Zerfallsreaktionen einer Reaktionsordnung von Eins, da davon ausgegangen wird, dass der Zerfall ohne den Einfluss von weiteren Substanzen nur auf Grund von Bindungsbrüchen im Molekül stattfindet. Die hier gezeigten Ergebnisse legen einen deutlich komplexeren Mechanismus nahe. Für die ingenieurstechnische Prozessauslegung spielt der tatsächliche Mechanismus nur eine untergeordnete Rolle, da er als Summenparameter bestimmt und modelliert werden kann. Aus akademischer Sicht könnte weitere Grundlagenforschung betrieben werden. Mögliche Einflussgrößen könnten beispielsweise der pH-Wert oder auch auftretende Gleichgewichtsreaktionen sein (Sixt & Strube 2017a).

Die Studie hat gezeigt, dass die Heißwasserextraktion sowohl in der Theorie als auch in der Praxis alltagstauglich ist. Kommerzielles Equipment in Produktionsgröße ist bereits auf dem Markt vorhanden (Mazza & Pronyk 2014; Mazza Innovation Ltd. 2015; Lightburn & Mazza 2016). Dem Vorurteil, das Verfahren sei auf Grund hoher Temperaturen und Drücke teuer, kann die hohe Produktivität und geringen Hilfsstoffkosten entgegen gehalten werden. Zudem bietet die Temperatur einen weiteren Freiheitsgrad in der Prozessführung, der es ermöglicht, zunehmende Beschränkungen bei der Lösungsmittelwahl zu kompensieren (Sixt & Strube 2017a).

4.4 Werkzeuge zur Prozessintensivierung und Qualitätssicherung

Um auch in Zukunft einem steigenden Wettbewerbsdruck standhalten zu können, bedarf es Innovationen, um Naturstoffe und deren Extraktions- und Aufreinigungsprozesse robuster, wirtschaftlicher und effizienter zu machen. Neben der Prozessintegration und der Prozessintensivierung müssen verstärkt Prinzipien der Qualitätssicherung, wie QbD (Quality-by-Design), sowie die damit einhergehende Prozessanalysetechnologie (PAT) und Advanced Process Control Strategien erarbeitet und auch umgesetzt werden (FDA 2004; Uhlenbrock et al. 2017).

In diesem Abschnitt wird deshalb ein Überblick über folgende erarbeitete Techniken und Methoden zur Prozessintensivierung und Qualitätssicherung gegeben:

- Weiterentwicklung der Modellierung der Feststoffextraktion (S. 57),
- In-Line Spektroskopie und Advanced Process Control (S. 66) und
- Kombination von Heißwasserextraktion und Nanofiltration (S. 75).

4.4.1 Weiterentwicklung der Modellierung der Feststoffextraktion

Die prädiktive Simulation der Feststoffextraktion dient der Prozessoptimierung und stellt damit einen essentiellen Bestandteil moderner Verfahrenstechnik dar. Die Voraussetzung dafür ist ein akkurates Modell, bei welchem der Aufwand der experimentellen Parameterbestimmung in einem sinnvollen Verhältnis zur Genauigkeit der Simulationen steht. Der Nutzen und das Potential der Modellierung wurden bereits im vorherigen Abschnitt zur Heißwasserextraktion herausgestellt.

Um die Modelltiefe weiter zu erhöhen und dadurch auch eine höhere Genauigkeit zu erzielen, wurden folgende Detaillierungsgrade zusätzlich zum reinen DPF-Modell mit Porendiffusion und Gleichgewicht implementiert:

- Berücksichtigung der Partikelgrößenverteilung des verwendeten Pflanzenmaterials und
- Modellierung von sich ändernden Lösungsmittelzusammensetzungen.

4.4.1.1 Partikelgrößenverteilung des verwendeten Pflanzenmaterials

Das in Abschnitt 2.5 vorgestellte Extraktionsmodell geht von einem mittleren Partikeldurchmesser des Aufgabeguts aus. Dadurch ergeben sich für ein Partikelkollektiv einheitlich lange Diffusionswege. Dies stellt in vielen Fällen eine starke Vereinfachung dar, zumal die Partikelgrößenverteilung des verwendeten Pflanzenmaterials eine leicht zugängliche Größe ist. Aus diesem Grund wird das Modell um eine Partikelgrößenverteilung erweitert. Die Idee einer Partikelgrößenverteilung ist in der Literatur für Shrinking-Core Modelle bereits umgesetzt (Fiori et al. 2009; Egorov & Salamatina 2015). Für Porendiffusionsmodelle konnte jedoch kein entsprechender Ansatz gefunden werden.

Die Partikelgrößenverteilung wird im DPF-Modell durch eine Aufsummierung der jeweiligen Massenübergangsterme über beliebig viele Partikelgrößenklassen einer Q_3 -Verteilung erreicht. Der Parameter y_i ist dabei der Massenanteil der jeweiligen Klasse bezogen auf das gesamte Aufgabegut:

$$\frac{\partial c_L(z,t)}{\partial t} = D_{ax} \cdot \frac{\partial^2 c_L(z,t)}{\partial z^2} - \frac{u_z}{\varepsilon} \cdot \frac{\partial c_L(z,t)}{\partial z} - \sum_{i=1}^n y_i \frac{1-\varepsilon}{\varepsilon} \cdot k_{fi} \cdot a_{Pi} \cdot [c_L(z,t) - c_{Pi}(r_i=R,z,t)] \quad (46)$$

Die Fluidodynamik bleibt von der Partikelgrößenverteilung unberührt. Die hierfür relevanten Kennzahlen Péclet und Reynolds Zahl, sowie die axiale Dispersion werden mit dem mittleren Partikeldurchmesser $d_{P,mean}$ bestimmt.

Hinsichtlich des Massentransports werden sowohl die spezifische Oberfläche der Partikel, als auch die Sherwood- und die Schmidt-Zahl pro Klasse mit den Gleichungen (47) bis (50) ermittelt.

$$a_{P,i} = \frac{6}{d_{P,i}} \quad (47)$$

$$Sc = \frac{\eta}{\rho_L \cdot D_{12}} \quad (48)$$

$$Sh_i = \frac{k_{fi} \cdot d_{Pi}}{D_{12}} \quad (49)$$

$$Sh_i = 2 + 1,1 \cdot Sc^{0,33} \cdot Re^{0,6} \quad (50)$$

Das Porendiffusionsmodell aus Abschnitt 2.5 wird für jede Partikelgrößenklasse parallel gelöst, sodass sich für jede Klasse ein spezifisch langer Diffusionsweg ergibt.

Die Partikelgrößenverteilungen der zur Modellvalidierung eingesetzten Fraktionen der Eibennadeln sind in Abbildung 20 dargestellt. Das Grobgut weist eine monomodale Verteilung um einen mittleren Partikeldurchmesser von 1010 μm auf. Das Feingut ist bimodal um einen x_{50} von 359 μm verteilt.

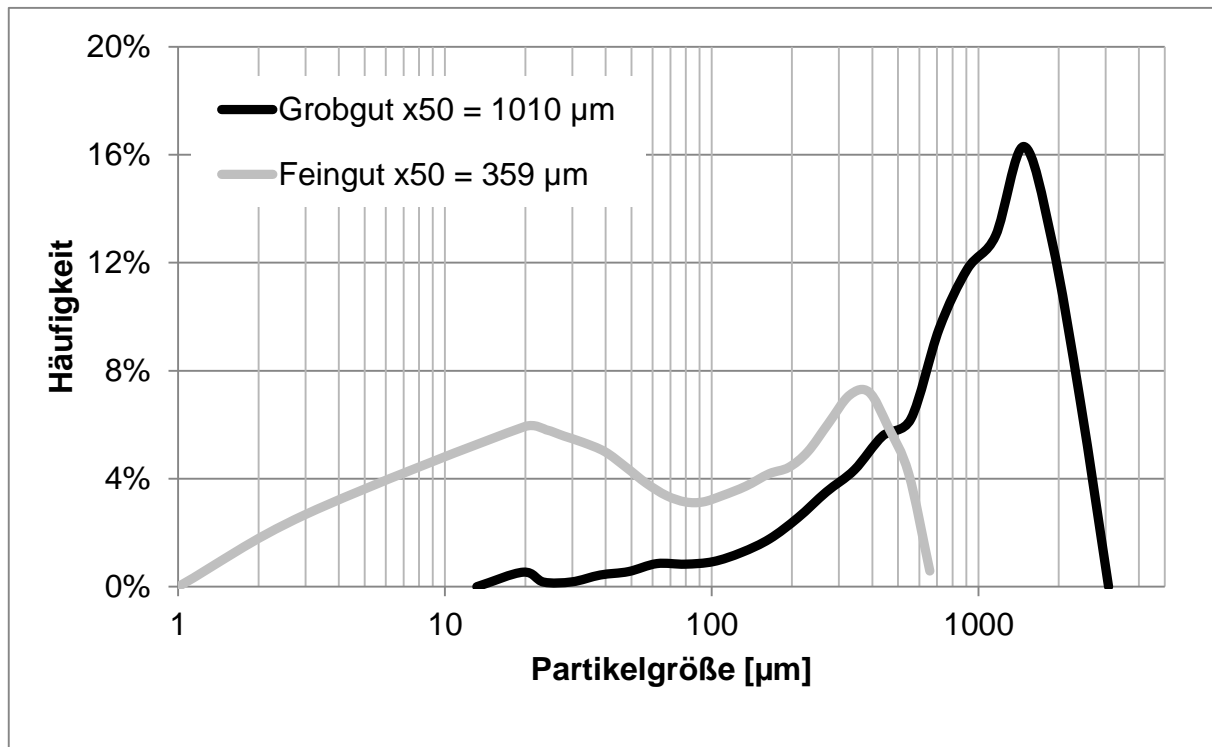


Abbildung 20: Partikelgrößenverteilungen zweier unterschiedlicher Aufgabegute.

In Abbildung 21 sind zwei Extraktionsverläufe jeweils als Messung (Datenpunkte) und als Simulation (durchgezogene Linien) dargestellt. Die grauen Linien stellen die Simulation dar, bei der das Partikelkollektiv nur mit dem mittleren Partikeldurchmesser charakterisiert wird. Wird das Feingut simuliert, ist die Wiedergabe der Experimente mit dem vereinfachten Modell genauer.

Der bimodale Charakter der Verteilung resultiert bei der entsprechenden Simulation (schwarze Linie) in einem Bereich, in dem das Feingut sehr schnell ausgelaugt wird. Die großen Partikel hingegen verzögern anschließend die Extraktion und lassen den Extraktionsverlauf langsamer an den Grenzwert streben, als die Simulation nur mit dem x_{50} -Wert. Bei der Simulation der Extraktion des Grobguts werden alle Parameter außer die Partikelgröße/Partikelgrößenverteilung und die Masse des Pflanzenmaterials konstant gelassen. In dem gezeigten Fall unterschätzt das Modell die Extraktion erheblich, wohingegen unter Berücksichtigung der Partikelgrößenverteilung eine prädiktive Simulation in guter Näherung möglich ist.

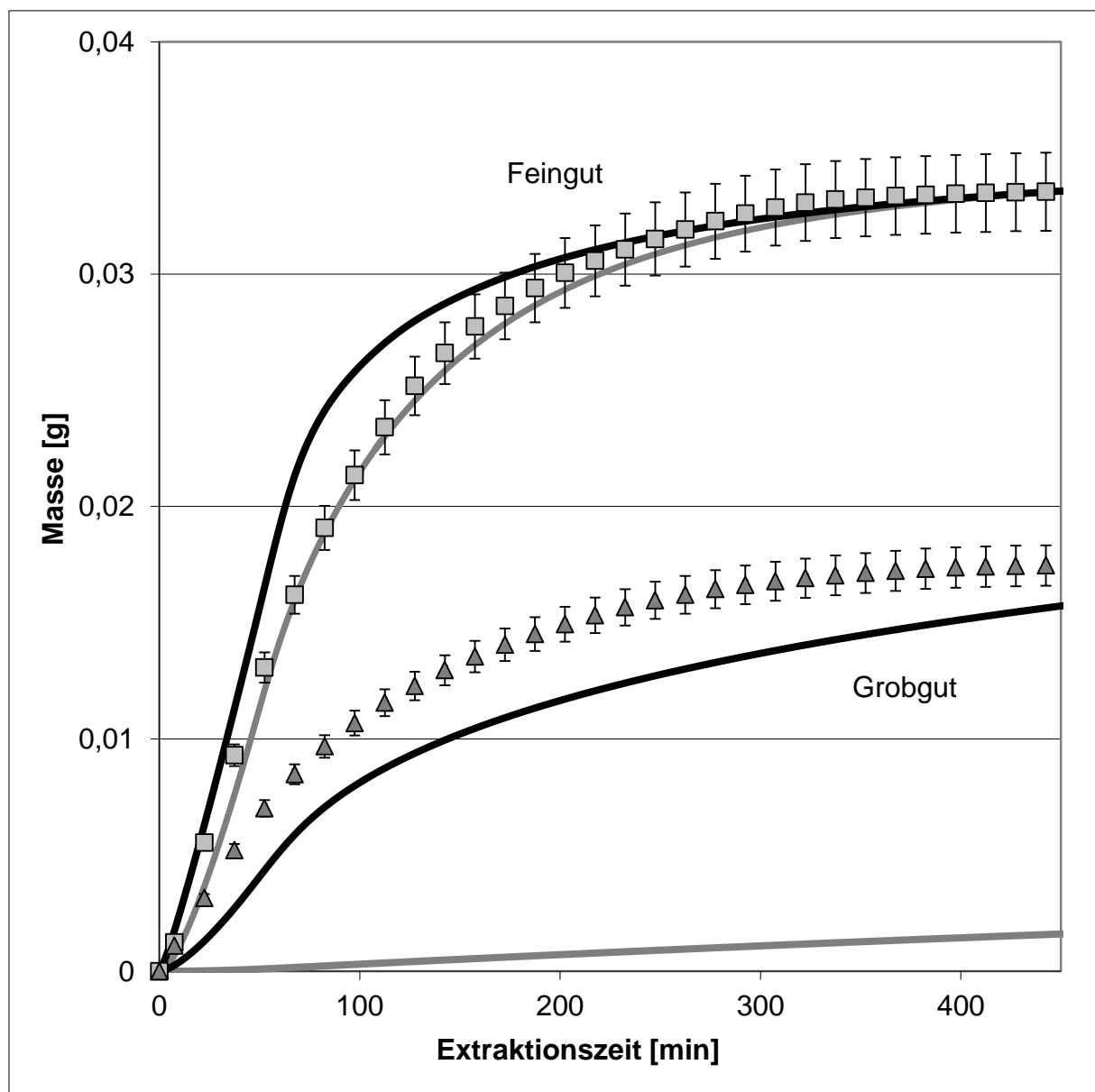


Abbildung 21: Extraktionskinetiken simuliert und gemessen für zwei verschiedene Partikelgrößenverteilungen, schwarze Linien: Simulation mit Verteilung, graue Linien: Simulation mit mittlerem Partikeldurchmesser.

Das skizzierte Beispiel stellt einen extremen Betriebspunkt dar. In früheren Studien war der Einfluss sich ändernder Partikelgrößen geringer und eine prädiktive Simulation möglich (Kaßing 2012; Both 2015; Koudous 2017). Die extrahierten Partikelkollektive waren in diesen Fällen monomodal verteilt und die Simulation über den x_{50} -Wert stellte eine zulässige Vereinfachung dar. Zudem befand sich in vielen Fällen der Wirkstoff auf der Blattoberseite, wie in dieser Arbeit z. B. bei Beifuß. Dadurch spielt der Diffusionsweg in das Partikel hinein eine untergeordnete Rolle, wodurch die Partikelgröße an Sensitivität verliert. Liegen komplexe Partikelgrößenverteilungen vor und ist der Wirkstoff zudem homogen im Pflanzenmaterial verteilt, so stellt die Berücksichtigung der messtechnisch einfach

zugänglichen Partikelgrößenverteilung eine sinnvolle Erweiterung des Perkulationsmodells dar und sollte, abhängig vom Stoffsystem, mitberücksichtigt werden.

4.4.1.2 Modellierung von sich verändernder Lösungsmittelzusammensetzungen

Für die konventionelle Perkolation von Eibe wird ein Lösungsmittelgemisch bestehend aus Aceton und Wasser im Verhältnis 80:20 v/v verwendet (Sixt et al. 2016). Die gefundene Zusammensetzung stellt das Optimum bezüglich der maximalen Kapazität des Lösungsmittels dar. Im Sinne des Quality by Design-Gedankens muss aber evaluiert werden, welche Auswirkungen eine schwankende Lösungsmittelzusammensetzung hat. Idealerweise sollte ein geeigneter Design Space definiert werden, in dem sich die Lösungsmittelzusammensetzung ändern darf, ohne Qualitätseinbußen der Charge (Uhlenbrock et al. 2017). Zur Ermittlung von multivariaten Design Spaces werden üblicherweise Experimente durchgeführt, die sich anhand eines statistischen Versuchsplans (DoE) orientieren. Ein beispielhafter, reduzierter Plan ist in Tabelle 7 dargestellt. Darin werden die Parameter Flussrate, Partikelgröße und der Wasseranteil simultan verändert.

Tabelle 7: Versuchsplan.

Versuch	Fluss [mL/min]	Partikelgröße [μm]	Wasseranteil [%]
<i>Lauf 1</i>	0,65	1000	15
<i>Lauf 2</i>	0,5	1500	30
<i>Lauf 3</i>	0,8	2200	0
<i>Lauf 4</i>	0,65	1300	15

Die Abarbeitung solcher, üblicherweise aufwändigerer Versuchspläne, ist mit einem hohen experimentellen Aufwand verbunden, weswegen eine prädiktive Simulation angestrebt wird, die durch zusätzliche Schlüsselexperimente abgesichert wird. Um den Parameter Wassergehalt im Modell zu berücksichtigen, wurden Gleichgewichtsdaten für verschiedene Lösungsmittelzusammensetzungen um den definierten Betriebspunkt herum gemessen. Diese sind in Abbildung 22 dargestellt. Der deutliche Einfluss der Lösungsmittelzusammensetzung wird hierbei ersichtlich. Da es sich bei der Perkolation vorrangig um die Desorption der betrachteten Komponenten handelt, sollten die Gleichgewichtslinien, im Gegensatz zur Chromatographie, sehr flach verlaufen. Reines Aceton ist daher weniger geeignet als z. B. eine Mischung mit 30 % Wasser.

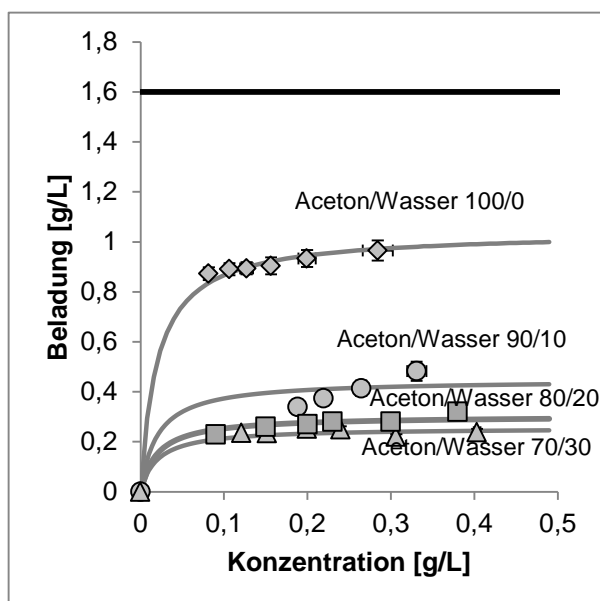


Abbildung 22: Gleichgewichtslinien für unterschiedliche Lösungsmittelgemische für Eibe.

Um diesen Einfluss im Modell zu berücksichtigen, werden die Gleichgewichtsdaten als Langmuir-Isothermen aufgefasst. Der Langmuir-Koeffizient wird für alle Kurven als konstant angesehen. Die Maximalbeladung q_{\max} ist prinzipiell durch den Totalgehalt der jeweiligen Komponente vorgegeben. Aus diesem Grund wird dieser Parameter nicht mit der Lösungsmittelzusammensetzung korreliert. Die Beschreibung erfolgt anhand eines Modellparameters a , der

im Folgenden als Kapazitätsfaktor gemäß Gleichung (51) bezeichnet wird.

$$q = q_{\max} \cdot a \cdot \frac{K_L \cdot c}{1 + K_L \cdot c} \quad (51)$$

Offensichtlich wird bei den Gleichgewichtszusammenhängen die maximale Beladung nicht erreicht, was dafür spricht, dass bei der Extraktion von Pflanzen kein reines Ad- bzw. Desorptionsgleichgewicht vorliegt. Viel mehr liegt ein Teil des Wertstoffs in gelöster Form z. B. in der Vakuole bzw. in Zellzwischenräumen vor. Dies entspricht der Modellvorstellung ‚Broken and Intact Cells‘ von Sovová (Sovová 1994). Kassing et al. haben dieses Konzept im Porendiffusionsmodell aufgegriffen und anhand einer radialen Zielkomponentenverteilung implementiert (Kaßing et al. 2012; Kaßing 2012). Ist die Zielkomponentenverteilung durch Methoden wie Raman-Mapping messbar (Gudi et al. 2015), so kann diese implementiert werden. Liegen keine entsprechenden Daten vor, so spiegelt die Einführung des Kapazitätsfaktors als makroskopischer Parameter eher den Grundgedanken des ‚Broken and Intact Cells‘-Modell wieder, welches auf nicht stetig-differenzierbaren Gleichgewichtslinien beruht (Perrut et al. 1997; Sovová 2005). Ist das Lösungsmittel in der Lage, eine große Menge der Zielsubstanzen zu lösen und abzutransportieren, bzw. ist diese zugänglich, verbleibt nur ein geringer Anteil, der tatsächlich in der Zelle bzw. zwischen den Zellen adsorbiert vorliegt. Ein extremes Beispiel ist die Fenchelfrucht, bei der das ätherische Öl in Kanälen außen um die eigentliche Frucht lokalisiert ist und im Prinzip nur vom Lösungsmittel verdrängt werden muss, was zu sehr flachen

bzw. kaum messbaren Gleichgewichtslinien führt (Koudous 2017). Hat das Lösungsmittel hingegen nur eine geringe Kapazität, so verbleibt viel der gelöst vorliegenden Substanzen in der Zelle bzw. es muss eine große Menge an Lösungsmittel zur Verfügung gestellt werden. In diesem Fall resultieren deutlich ausgeprägte Gleichgewichtslinien, wie in Abbildung 22 zu sehen ist. Zur Implementierung in das physiko-chemische Prozessmodell wird der Kapazitätsfaktor mit dem Wasseranteil korreliert. Der Zusammenhang ist in Abbildung 23 links dargestellt. Mit steigendem Wasseranteil nimmt der Kapazitätsfaktor ab. Der gleiche Trend ist auch ersichtlich, wenn ein Solventscreening im gleichen Bereich durchgeführt wird. Dies ist in Abbildung 23 rechts dargestellt. Die maximal erreichbare Gleichgewichtskonzentration in der Flüssigkeit steigt mit steigendem Wasseranteil an und korreliert damit indirekt proportional zum Kapazitätsfaktor. Beide Datensätze können also zur Beschreibung des Gleichgewichts angewendet werden, bzw. das Solventscreening erlaubt die Extrapolation von gemessenen Gleichgewichtsdaten in einem gewissen Datenraum.

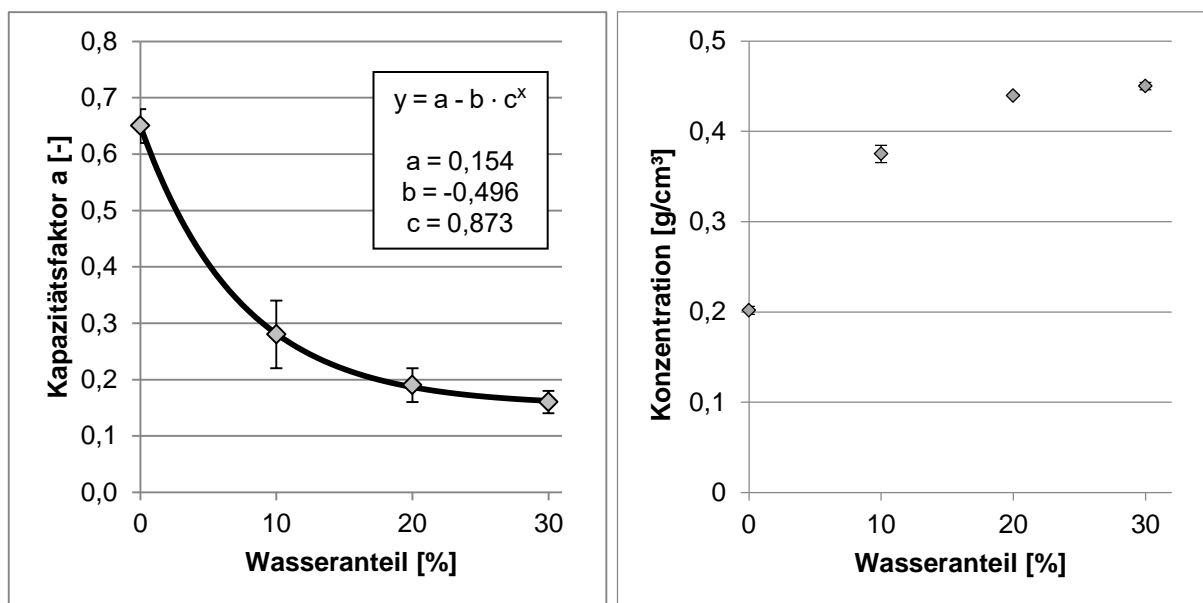


Abbildung 23: Funktionaler Zusammenhang zwischen Lösungsmittelzusammensetzung und der Maximalbeladung, links: Kapazitätsfaktor, rechts: Lösungsmittelscreening im Bereich zwischen 0 % und 30 % Wasser, Rest Aceton.

Wird die erstellte Ausgleichsfunktion in das physiko-chemische Prozessmodell mit aufgenommen, kann der multivariate Versuchsplan inklusive einer sich verändernden Lösungsmittelzusammensetzung simuliert werden. Dies ist in Abbildung 24 veranschaulicht.

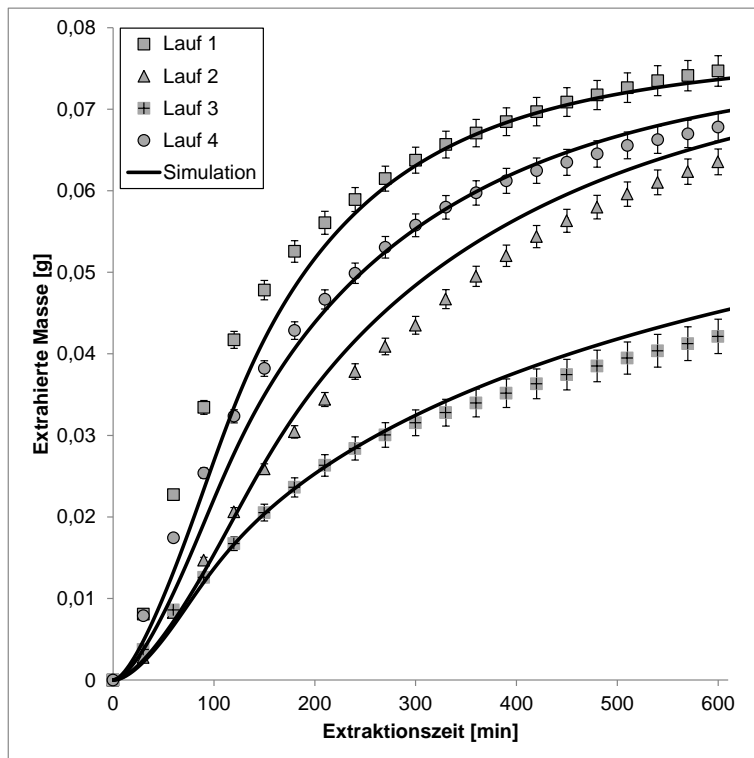


Abbildung 24: Simulation der Extraktion von Eibe bei verschiedenen Lösungsmittel-zusammensetzungen.

Die Simulationen zeigen in gewissen Bereichen deutliche Abweichungen zum Experiment. So wird Lauf 1 zu Beginn relativ ungenau wiedergegeben, der Zielwert wird jedoch erreicht. Ebenso werden Lauf 2 und 3 etwas überschätzt. Die Simulation des Versuchsplans zeigt dennoch den großen Mehrwert dieser Vorgehensweise, da sich die Experimente in drei wesentlichen Betriebs-

parametern unterscheiden, was zu einer erwartungsgemäß hohen Streuung der einzelnen Extraktionskurven führt. Diesen Trend kann das Modell mit den zu Grunde liegenden Parametern prädiktiv wiedergeben und erlaubt es, einen großen Teil des Versuchsraums abzudecken, wobei nur noch Schlüsselexperimente z. B. an den Ecken des jeweiligen Versuchsdesigns durchgeführt werden müssen.

Wie aus den Fehlerbalken in Abbildung 23 hervorgeht, kann der Kapazitätsfaktor a mit einer Genauigkeit von ca. $\pm 10\%$ bestimmt werden. Der Einfluss dieser Unschärfe wird durch die Simulation aus Abbildung 25 in Form von gepunkteten Hüllkurven Rechnung getragen.

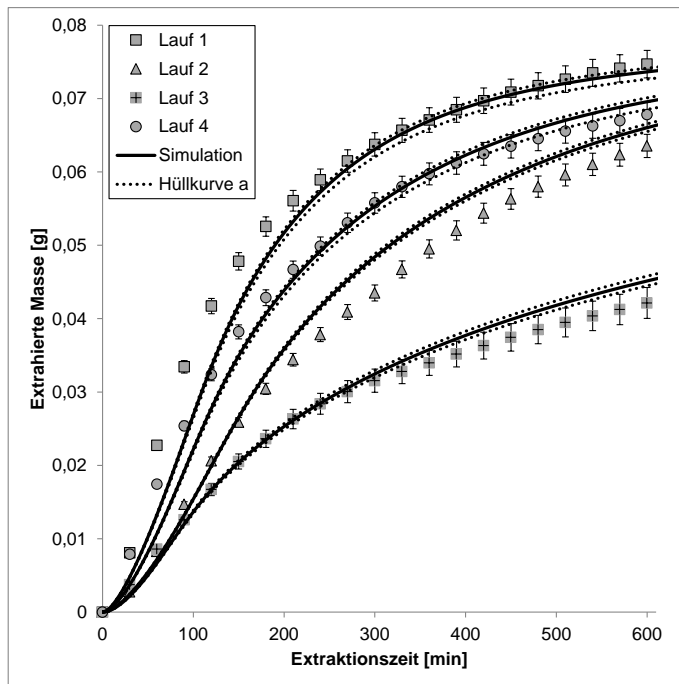


Abbildung 25: Simulation der Extraktion von Eibe bei verschiedenen Lösungsmittelzusammensetzungen. Gepunktete Hüllkurven berücksichtigen die Rückkopplung des Fehlerintervalls von $\pm 10\%$ des Kapazitätsfaktors auf die Simulation.

resultieren die Hüllkurven aus Abbildung 26, die in einer Bandbreite von $\pm 13\%$ die jeweiligen Mittelwerte umschließen.

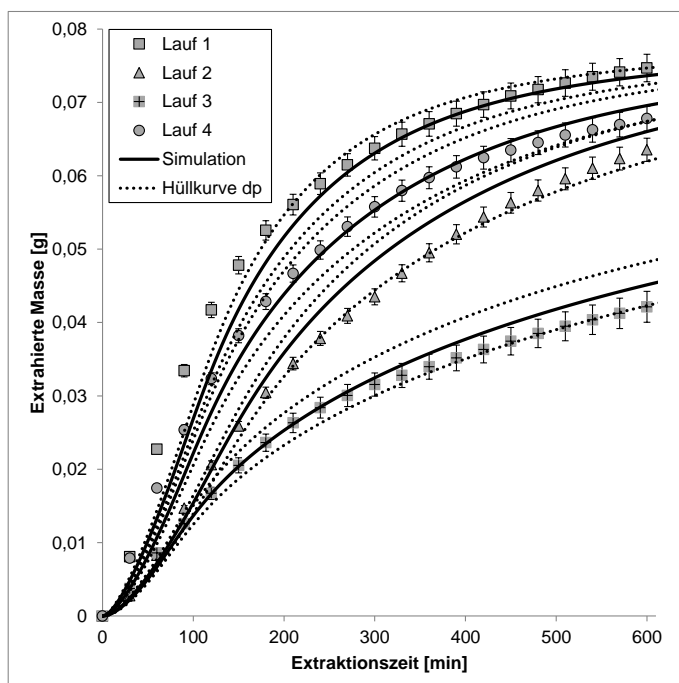


Abbildung 26: Simulation der Extraktion von Eibe bei verschiedenen Lösungsmittelzusammensetzungen. Gepunktete Hüllkurven berücksichtigen die Rückkopplung des Fehlerintervalls von $\pm 10\%$ der jeweiligen Partikeldurchmesser auf die Simulation.

Die Abweichungen zu den jeweiligen Mittelwerten der Simulation betragen etwa 2% und sind damit sehr gering. Die Gleichgewichtsmessungen bei verschiedenen Lösungsmittelzusammensetzungen liefern demzufolge Modellparameter in entsprechender Güte und der experimentelle Aufwand ist gerechtfertigt.

Um den Fehler der Modellparameterbestimmung weiter zu illustrieren, werden auch die Partikeldurchmesser in einem Intervall von $\pm 10\%$ variiert. Es

Der Effekt der Partikelgröße ist durch den direkten Einfluss auf die Diffusionsgeschwindigkeit deutlich ausgeprägter als die reine Lösungsmittelzusammensetzung. Dennoch lässt sich der Versuchsraum nur durch die Kombination beider Effekte vollständig abbilden.

4.4.2 In-Line Spektroskopie und Advanced Process Control

Die Spektroskopie bietet durch ihre sehr kurzen Messzeiten (einige Millisekunden bis einige Sekunden) und einer voll automatisierbaren Datenauswertung die Möglichkeit, Extraktionsprozesse in Echtzeit überwachen und regeln zu können. Zudem kann durch die fortlaufende Akquise von Daten ein physiko-chemisches Prozessmodell trainiert werden, welches dann zur Prozesssteuerung eingesetzt werden kann (Advanced Process Control). Darüber hinaus ist die Technologie im Unterhalt günstig, da keine Chemikalien oder bewegliche Teile eingesetzt werden (Sixt & Strube 2018a).

Als Beispielsystem wird in diesem Fall Fenchel gewählt, da die Zielkomponente Anethol ausgeprägte Raman-Banden bei 1651 cm^{-1} (Vinyl C=C Streckschwingung) und 1604 cm^{-1} (C=C Aromaten-Streckschwingung) (Strehle et al. 2005) aufweist. Ein entsprechendes Spektrum eines ethanolischen Extrakts ist in nachfolgender Abbildung dargestellt. Gut zu erkennen ist der steile Anstieg hin zu kleinen Raman Shifts auf Grund der Fluoreszenz der Probe (Matousek et al. 2002). Darüber hinaus ist ein Spektrum von reinem Ethanol (gepunktet) und von Anethol gelöst in Ethanol dargestellt. Zur besseren Visualisierung ist zudem das Spektrum des Extrakts unter Anwendung einer Basislinienkorrektur aufgetragen.

Neben Anethol wird als wichtige Nebenkomponekte das Fenchon kalibriert. Jedoch sind für dieses Molekül keine offensichtlichen Banden im Spektrum vorhanden und stellt somit eine größere Herausforderung für die PLS Methode dar, die relevanten Informationen aus den Daten zu isolieren.

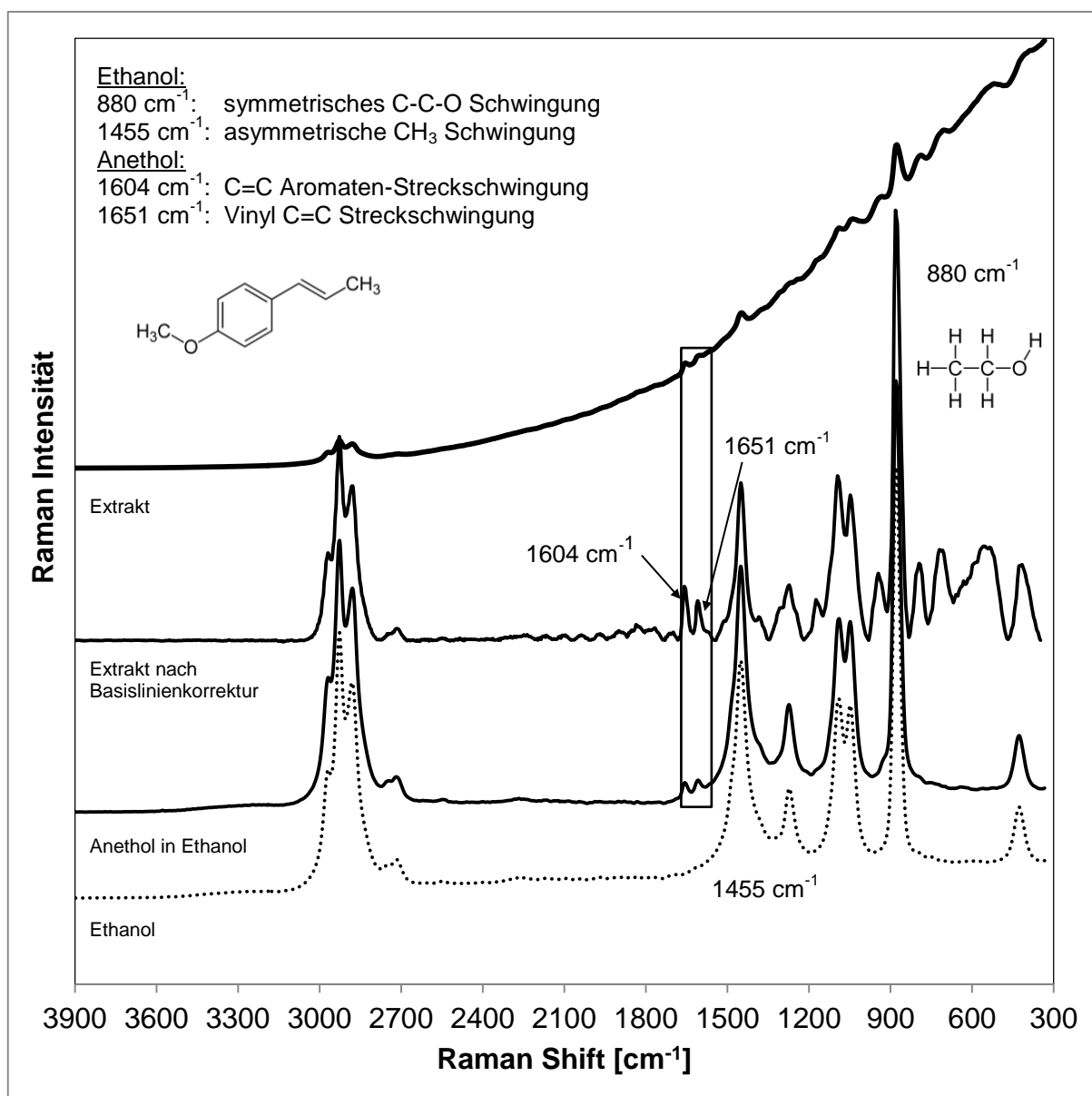


Abbildung 27: Raman-Spektren von ethanolischem Fenchel-Extrakt, Ethanol und Anethol gelöst in Ethanol (Sixt & Strube 2018a).

Insgesamt wurden vier Extraktionsversuche mit dem in Abschnitt 3.2 vorgestellten Equipment zur Modellbildung mittels PLS durchgeführt. Zwei davon dienen zur Kalibrierung (insgesamt 94 Proben), zwei weitere als externes Validierset (insgesamt 77 Proben). Die Messzeit des Raman-Spektroskops betrug bei allen Proben 500 ms und es werden jeweils fünf Spektren zu einem Mittelwertspektrum zusammengefasst. Um die Möglichkeiten und Grenzen der Modellbildung anhand von Rohdaten beurteilen zu können, erfolgt vor der Kalibrierung keine weitere Datenvorbehandlung der Spektren, wie z. B. Glätten. Zur Kalibrierung des Anethols werden die beiden Banden bei 1604 cm^{-1} und 1651 cm^{-1} genutzt, da in diesen die wesentlichen Informationen über das Molekül vorliegen sollten. Das Fenchon wird über den

gesamten Wellenzahlenbereich kalibriert. Die jeweiligen Referenzdaten stammen aus der GC-Analytik. Das Anethol-Modell hat einen Kalibrierfehler von 0,01256 g/L (RMSEC = 0,01256 g/L, $R^2 = 0,99$) was bezogen auf die mittlere betrachtete Konzentration von etwa 1 g/L einer Abweichung von $\pm 1,26\%$ entspricht. Das Fenchon-Modell weist einen Kalibrierfehler von 0,01188 g/L (RMSEC = 0,01188 g/L, $R^2 = 0,98$). Dies entspricht $\pm 3,39\%$ relativ zum Mittelwert von 0,35 g/l. Die beiden Validierfehler (RMSEV) entsprechen 0,02608 g/L ($\pm 2,6\%$) für Anethol und 0,01945 g/L ($\pm 5,55\%$) für Fenchon. Das bedeutet, dass Anethol-Model hat einen minimalen Fehler von $\pm 1,26\%$ und einen maximalen Fehler von $\pm 2,6\%$ im gegebenen Datensatz. Beim Fenchon liegt der Fehler zwischen $\pm 2,38\%$ und $\pm 3,89\%$. Beides gilt jeweils für die hier betrachteten Daten. Die beiden Kalibriermodelle sind in Abbildung 28 dargestellt (Sixt & Strube 2018a).

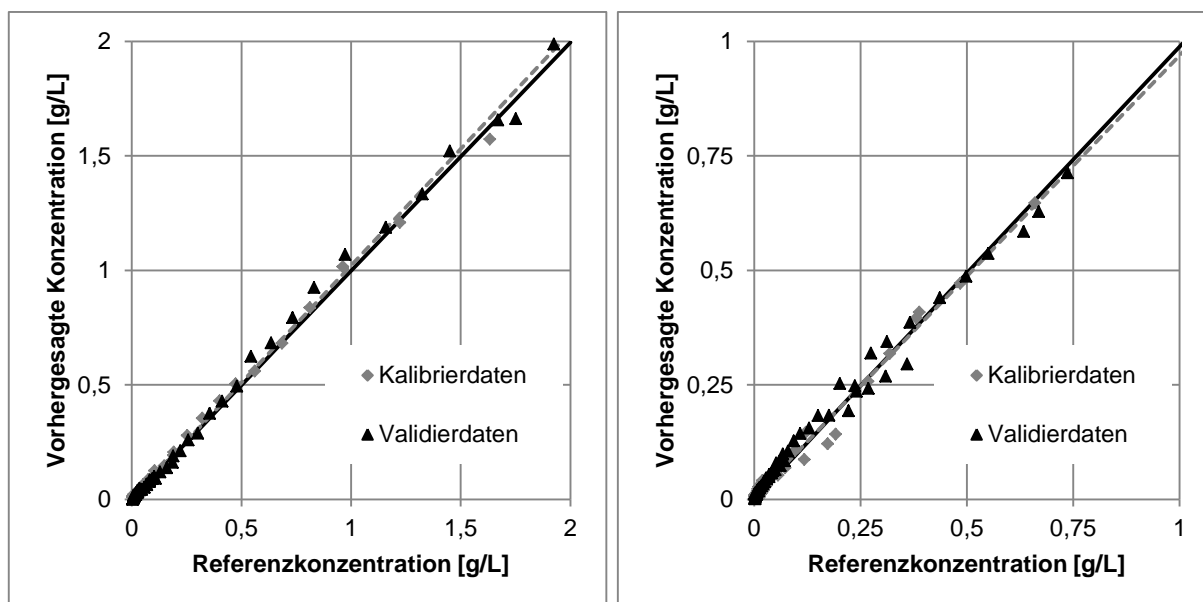
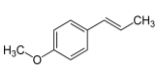
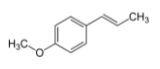
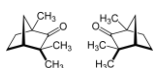


Abbildung 28: PLS Kalibriermodell für Anethol in ethanolischem Fenchelextrakt (links). PLS-R Kalibriermodell für Fenchon in ethanolischem Fenchelextrakt (rechts) (Sixt & Strube 2018a).

Das Anethol-Modell weist aufgrund der Kalibrierung über zwei sichtbare Banden einen geringeren Fehler auf. Unnötige Anteile des Spektrums werden damit vorselektiert und beeinflussen das Modell nicht mehr. Bei Fenchon ist die Abweichung wie zu erwarten höher, da über das gesamte Spektrum kalibriert wird und somit Rauschen das Modell verfälscht, bzw. die relevanten Informationen nicht einwandfrei aus dem Spektrum isoliert werden können oder im ungünstigsten Fall erst gar nicht vorhanden sind. In oben stehenden Modellen wurde bewusst auf Datenvorbehandlungsmethoden verzichtet, um die Möglichkeiten und Grenzen des Verfahrens anhand der Rohdaten evaluieren zu können. In Tabelle 8 sind gängige Datenvorbehandlungsmethoden und deren Auswirkung auf die jeweiligen Modelle

aufgelistet. Die grau hinterlegten Zeilen sind die jeweils besten Ergebnisse. Zur Vollständigkeit wurde auch ein Modell für Anethol über den ganzen Wellenzahlenbereich erstellt (Sixt & Strube 2018a).

Tabelle 8: PLS Modelle mit spektralen Vorbehandlungsmethoden (Sixt & Strube 2018a).

Modell	Datenvorbehandlung	Rang	RMSEC [g/L]	RMSEV [g/L]	R ² (Kal.) R ² (Val.)
Anethol, alle Wellenzahlen 	ohne	5	0,00936	0,03143	0,99/0,99
	Standard Normal Variate Transformation (SNV)	5	0,09619	0,13433	0,87/0,91
	Multiplicative Signal Correction (MSC)	4	0,10023	0,13967	0,86/0,90
	1. Ableitung, 3 Stützstellen (Savitzky-Golay)	4	0,01343	0,03552	0,99/0,99
	1. Ableitung, 7 Stützstellen (Savitzky-Golay)	4	0,00942	0,03876	0,99/0,99
	2. Ableitung, 3 Stützstellen (Savitzky-Golay)	4	0,01541	0,08604	0,99/0,96
	2. Ableitung, 7 Stützstellen (Savitzky-Golay)	3	0,01619	0,04217	0,99/0,99
	Glättung, 3 Stützstellen (Savitzky-Golay)	5	0,00971	0,03146	0,99/0,99
	Glättung, 7 Stützstellen (Savitzky-Golay)	5	0,01036	0,03026	0,99/0,99
Anethol, 1604 cm ⁻¹ - 1651 cm ⁻¹ 	ohne	2	0,01256	0,02608	0,99/0,99
	Standard Normal Variate Transformation (SNV)	4	0,12179	0,17320	0,79/0,85
	Multiplicative Signal Correction (MSC)	4	0,12049	0,17308	0,80/0,85
	1. Ableitung, 3 Stützstellen (Savitzky-Golay)	1	0,01646	0,03041	0,99/0,99
	1. Ableitung, 3 Stützstellen (Savitzky-Golay)	1	0,02210	0,04587	0,99/0,99
	2. Ableitung, 7 Stützstellen (Savitzky-Golay)	1	0,01421	0,03444	0,99/0,99
	2. Ableitung, 7 Stützstellen (Savitzky-Golay)	1	0,01412	0,03835	0,99/0,99
	Glättung, 3 Stützstellen (Savitzky-Golay)	2	0,01463	0,02708	0,99/0,99
	Glättung, 7 Stützstellen (Savitzky-Golay)	2	0,01608	0,02306	0,99/0,99
Fenchon, alle Wellenzahlen 	ohne	4	0,01188	0,01945	0,98/0,98
	Standard Normal Variate Transformation (SNV)	5	0,03958	0,05229	0,86/0,90
	Multiplicative Signal Correction (MSC)	4	0,04123	0,05401	0,85/0,89
	1. Ableitung, 3 Stützstellen (Savitzky-Golay)	3	0,01254	0,02268	0,98/0,98
	1. Ableitung, 7 Stützstellen (Savitzky-Golay)	4	0,00616	0,02166	0,99/0,98
	2. Ableitung, 3 Stützstellen (Savitzky-Golay)	2	0,01514	0,03677	0,98/0,95
	2. Ableitung, 7 Stützstellen (Savitzky-Golay)	3	0,00737	0,01559	0,99/0,99
	Glättung, 3 Stützstellen (Savitzky-Golay)	4	0,00955	0,01785	0,99/0,98
	Glättung, 7 Stützstellen (Savitzky-Golay)	4	0,00665	0,01420	0,99/0,99

Bei einer Kalibrierung des Anethols über das gesamte Spektrum ergeben sich durch gängige Datenvorbehandlungsmethoden keine Verbesserungen. Der Informationsgehalt der Spektren ist nicht zuletzt durch die beiden Banden bei 1651 cm⁻¹ und 1604 cm⁻¹ ausreichend hoch. Wird beim Anethol über eben diese beiden Banden kalibriert, kann durch eine Polynomglättung mit jeweils 7 Stützstellen (Savitzky-Golay) eine leichte Verbesserung des Validierfehlers um 11 % erreicht werden, jedoch steigt der Kalibrierfehler um 28 %. Dieses Modell wird zu Gunsten der genaueren Validierung bevorzugt. Auch werden bei der Selektierung der beiden betreffenden Wellenlängen nur zwei PLS-Hauptkomponenten benötigt, was sich mit der Anzahl an Banden deckt. Wohingegen beim Kalibriermodell über das gesamte Spektrum fünf Hauptkomponenten benötigt werden. Dieser höhere Grad an Regression resultiert in diesem Fall in einer höheren Kalibriergenauigkeit, jedoch

wird das Testdatenset mit einem größeren Fehler wiedergegeben, als beim Modell mit nur zwei Spektralbanden. Bei Fenchon bringt dieselbe Glättung eine Verminderung der Kalibrierfehler um 44 % und beim Validierfehler um 27 %. Durch die Glättung steigt der Signal-Rausch-Abstand der Daten, der sich sehr stark auf das Modell für Fenchon auswirkt, da nicht über signifikante Banden im Spektrum direkt kalibriert werden kann (Sixt & Strube 2018a).

Durch die beiden validen Spektroskopiemodelle (Anethol: Kalibrierung über die beiden Banden bei 1651 cm^{-1} und 1604 cm^{-1} und Glättung mit 7 Stützstellen, Fenchon: Kalibrierung über ganzes Spektrum und Glättung mit 7 Stützstellen) kann die Extraktion in Echtzeit verfolgt werden, was in Abbildung 29 dargestellt ist. Zudem können während der Extraktion Modellparameter des in den Abschnitten 2.5 und 4.4.1 vorgestellten physiko-chemischen Prozessmodells, wie beispielsweise die Partikelgröße oder der Totalgehalt der Wertkomponenten, bestimmt werden. Die Gleichgewichtsdaten wurden zuvor experimentell mittels Mazerationsexperimenten gemessen, wie in Abschnitt 2.5 erklärt. Die durchgezogene Linie ist das Simulationsergebnis, die Datenwolke sind Werte aus der Raman-Spektroskopie. Hierbei sind die jeweils oberhalb und unterhalb des Mittelwerts verlaufenden Linien der Vertrauensbereich des Kalibriermodells. Die einzelnen Rauten sind die Messwerte aus der GC-Vergleichsanalytik. Die gute Übereinstimmung der Konzentrationen aus der Off-Line GC-Analytik und der In-Line Raman-Spektroskopie zeigen die Anwendbarkeit der Methode, jedoch unterschätzen die Spektralmodelle die GC Kalibrierung systematisch sowohl für Anethol als auch für Fenchon, liegen aber noch im ausgewiesenen Vertrauensbereich (Sixt & Strube 2018a).

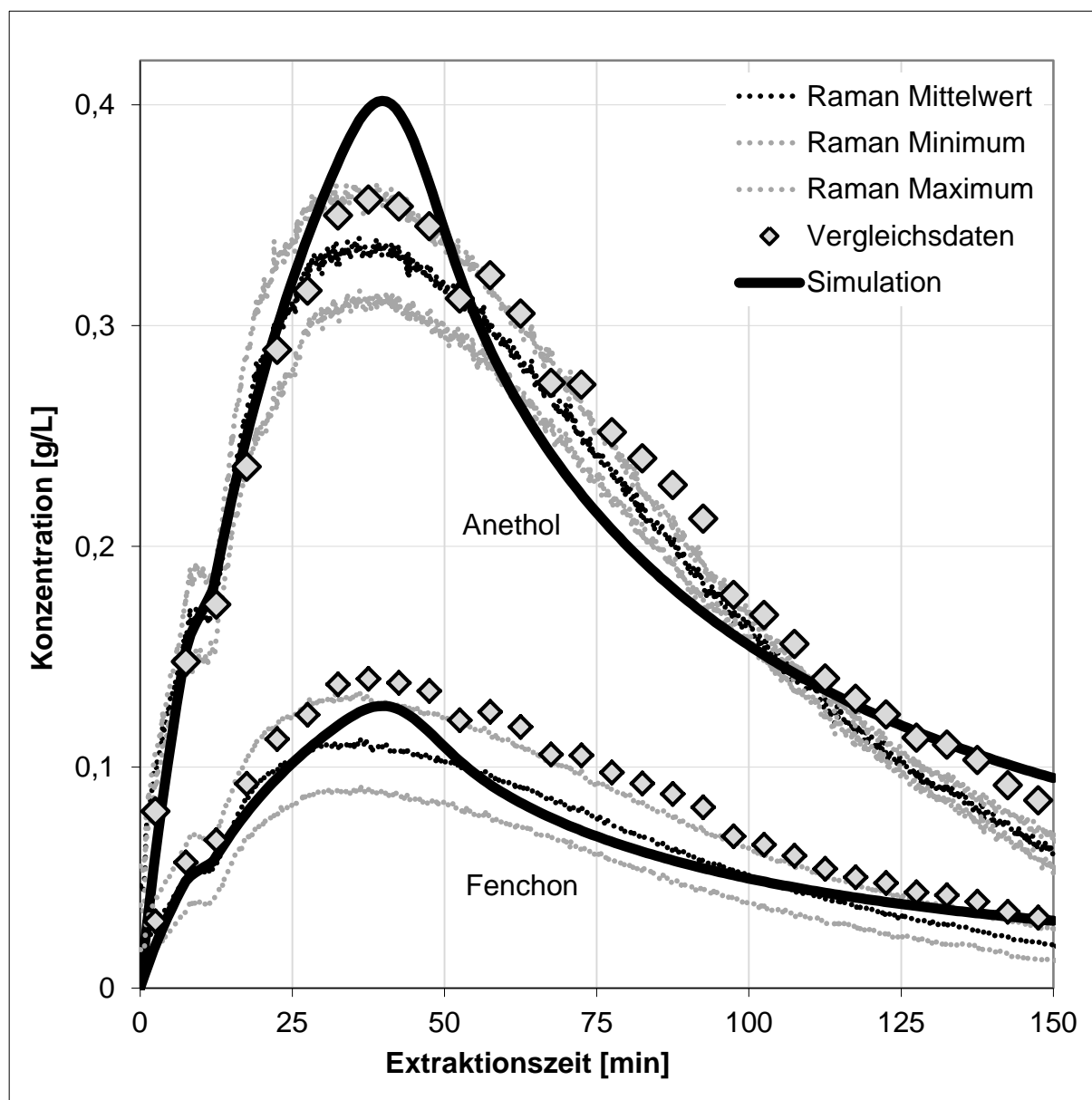


Abbildung 29: Konzentrationsverlauf bei der Extraktion mit simuliertem Ergebnis und Daten aus Raman- und GC-Analytik (Sixt & Strube 2018a).

Werden die gemessenen Konzentrationen in Massen umgerechnet und aufsummiert, ergeben sich die Extraktionsverläufe aus Abbildung 30. Die schwarzen Linien sind die Simulationsergebnisse. Die durchgezogenen grauen Linien sind jeweils die Massen, die sich aus den Konzentrationen der Raman-Spektroskopie ergeben, jeweils wieder mit Vertrauensbereich. Die Rauten sind die Vergleichsdaten aus der GC-Analytik. Da schon der Konzentrationsverlauf eine hohe Konformität zeigt, ist an dieser Stelle zu erwarten, dass auch die akkumulierten Massen diesem Trend folgen. In dieser Auftragsung wird nochmal deutlich, dass die Spektralmodelle die GC-Daten unterschätzen. Bei Anethol beträgt die systematische Abweichung relativ konstant 5 % und bei Fenchon beträgt sie etwa 20 % (Sixt & Strube 2018a).

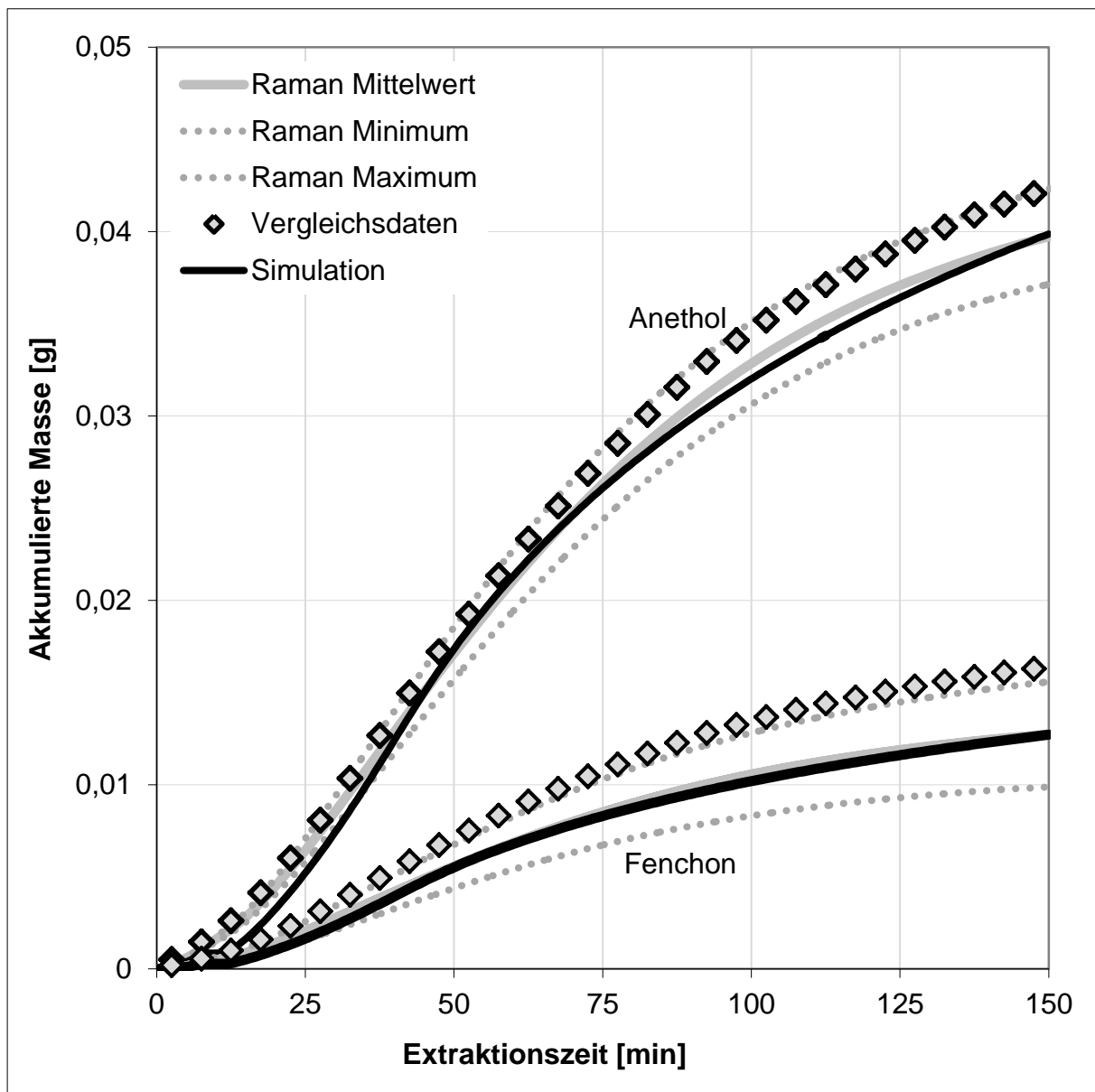


Abbildung 30: Extraktionskurven mit simuliertem Ergebnis und Daten aus Raman- und GC-Analytik (Sixt & Strube 2018a).

Das gezeigte Messverfahren ermöglicht es, datengetriebene Entscheidungen während der Extraktion zu fällen, um Betriebsparameter eventuell zu justieren. Zwar weist die Messmethode einen gewissen systematischen Fehler auf, ist jedoch der einzige Weg, um die Extraktion nichtinvasiv und in Echtzeit zu verfolgen. Mit dem physiko-chemischen Prozessmodell kann zudem der Einfluss der getroffenen Entscheidungen überprüft und bewertet werden. Aufgrund vieler möglichen Anwendungsszenarien stellt diese Advanced Process Control Strategie einen Mehrwert für die Prozessführung dar (Sixt & Strube 2018a):

- Beim Chargenwechsel des gleichen Pflanzenmaterials ändert sich mit hoher Wahrscheinlichkeit der Totalgehalt der betrachteten Substanz. Die Extraktionszeit und auch die Lösungsmittelmenge müssen dementsprechend angepasst werden. Durch die leitkomponentenbezogene Analytik und Simulation in Echtzeit entfallen eine aufwändige Eingangsanalytik und das Verschneiden des Pflanzenmaterials, was eventuell zu erheblichen Einsparungen bei Lagerkapazitäten und -kosten führen kann.
- Bei der wiederholten Extraktion einer Charge Pflanzenmaterial fällt auf, dass die Extraktionskinetik immer weiter abflacht. Dies kann zum Beispiel auf einen Verschleiß der vorgeschalteten Zerkleinerungsanlage hinweisen, wodurch größere Partikel entstehen, die entsprechend lange Diffusionswege aufweisen.
- Ein erheblicher Störfall (falsches Lösungsmittel bzw. Zusammensetzung, falsches Pflanzenmaterial bzw. erhebliche Kontamination mit Fremdpflanzen) wird sofort erkannt und die Extraktion kann frühzeitig abgebrochen werden, was zur Minimierung des entstehenden Schadens führt.
- Unerwartete Abweichungen vom Standardprozess, wie ein Aussetzen von Pumpen (hier demonstriert bei etwa 12 Minuten, erkennbar am Knick im Konzentrationsverlauf in Abbildung 29 bzw. in Vergrößerung in Abbildung 31) werden registriert und können durch die Prozesssimulation mit berücksichtigt werden. Somit kann der Störfall sofort beurteilt und die Auswirkungen und die erforderlichen Maßnahmen zur Kompensation vorausberechnet werden.
- Der Prozess wird leitstrukturbasiert betrieben und durch ein prädiktives physiko-chemisches Modell geregelt. Dadurch wird ein hohes Maß an Prozessverständnis erworben, was in modernen Konzepten zur Qualitätssicherung (Quality-by-Design) von den jeweiligen Zulassungsbehörden erwartet wird (FDA 2004; Schaefer et al. 2014; Uhlenbrock et al. 2017). Zudem ist dieses Vorgehen Bestandteil von modernen Industriekonzepten, wie z. B. „Industrie 4.0“ (Bundesregierung 2017).

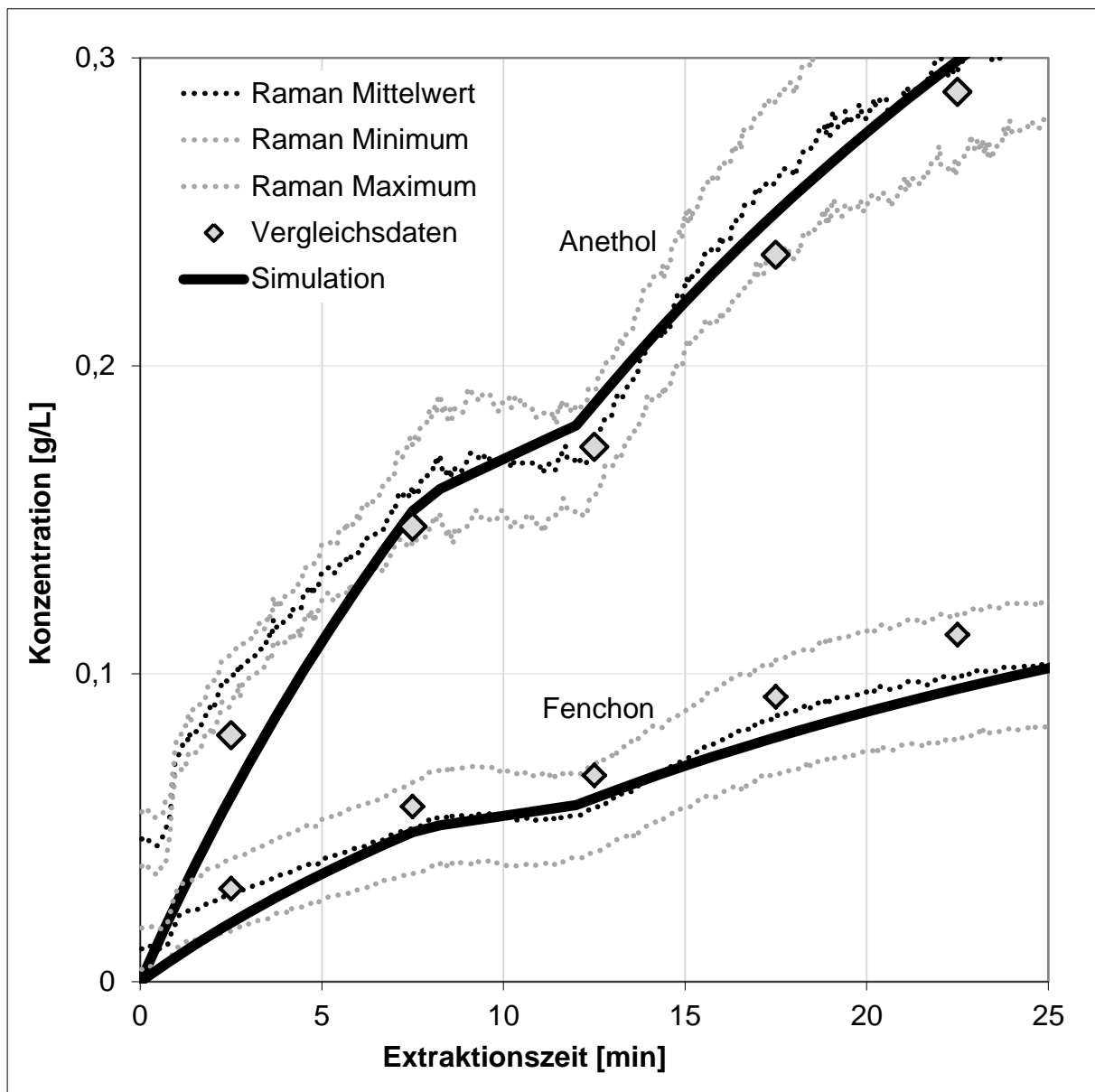


Abbildung 31: Simulation von Prozessstörungen, hier Pumpenausfall zwischen 8 und 12 min, erkennbar am Knick im Extraktionsverlauf (Sixt & Strube 2018a).

Es hat sich gezeigt, welcher hohe Mehrwert In-Line Messverfahren für die Extraktion bieten können. Das skizzierte Beispiel Anethol basierte im Wesentlichen auf den sehr ausgeprägten Banden des Zielmoleküls bei 1604 cm^{-1} und 1651 cm^{-1} und auch darauf, dass diese Banden nicht mit denen des Lösungsmittels überlagern. Die Kalibrierung von Fenchon über das gesamte Spektrum liefert ebenfalls gute Vorhersagen. Bei anderen Molekülen, wie beispielsweise das in dieser Arbeit intensiv behandelte Artemisinin, gibt es hingegen sehr viele, jedoch wenig ausgeprägte Banden (Moroni et al. 2008). Eine Modellbildung ist daher sehr schwierig und resultiert oftmals in geringer Genauigkeit und schlechter Robustheit, zumal auch viele Banden von den zahlreichen NebenkompONENTEN in komplexen Gemischen herrühren können. In solchen Fällen müssen andere Verfahren, wie

beispielsweise die NMR-Spektroskopie in Betracht gezogen werden, welche durch die aufkommende Niederfeldtechnik auch erschwinglich und handhabbar wird (Zientek et al. 2016). Auch zwei orthogonale Messverfahren, wie eine Kombination aus NMR und Raman Spektroskopie ist an dieser Stelle denkbar (Sixt & Strube 2018a).

4.4.3 Kombination von Heißwasserextraktion und Nanofiltration

Ein Nachteil der Heißwasserextraktion ist das große Lösungsmittelverhältnis, was zu stark verdünnten Extrakten führt. Das Eindampfen des wässrigen Extrakts ist zudem kostenintensiver, als bei einer Extraktion mit organischen Lösungsmitteln, durch die sehr hohe spezifische Verdampfungsenthalpie von Wasser. Aus diesem Grund wird der Heißwasserextraktion eine Nanofiltration nachgeschaltet, wie Abbildung 32 zu entnehmen ist. Der Extrakt wird zunächst gekühlt und anschließend in einer geeigneten Membran in einen Permeatstrom und einen Retentatstrom getrennt. Der Transmembrandruck ist hierbei gleich dem statischen Druck, welcher bei der Heißwasserextraktion ohnehin vorherrschen muss, was die Prozessführung vereinfacht.

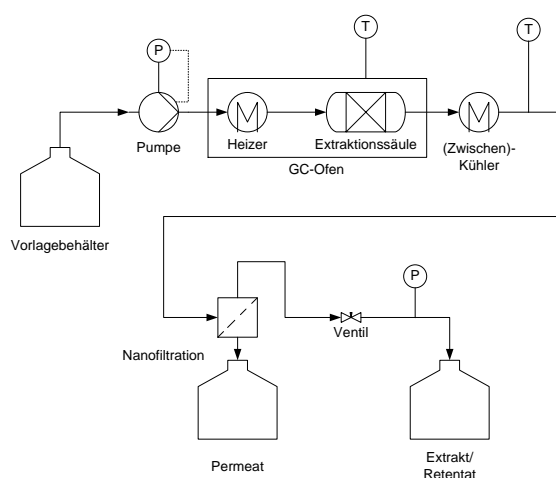


Abbildung 32: Fließbild Heißwasserextraktion und Nanofiltration.

Bei der Nanofiltration liegt der Cutoff im Größenbereich zwischen 100 und 1000 Da (Sulzer Chemtech 2017). Beim gewählten Beispielsystem Artemisinin mit einer Molekülmasse von 282,3 Da ist es daher möglich, dass sich das Artemisinin sowohl im Retentat als auch im Permeat anreichert. Im Falle der gewählten Membran SolSep® NF090101 konnte kein Durchbrechen des Artemisinins in das Permeat nachgewiesen werden. Eine

Gegenüberstellung einer Extraktion mit und ohne nachgeschaltete Nanofiltration ist in Abbildung 33 dargestellt. Die Membranfläche betrug 17,35 cm² und der Transmembrandruck wurde auf 18 bar eingestellt. Während der Extraktion werden etwa 12 % des gesamten Extraktstroms als Permeat abgezogen. Dies resultiert wiederum in einer gesteigerten Konzentration an Artemisinin in den aufgefundenen

Retentatfraktionen. In beiden Versuchen wurde jeweils eine Ausbeute von 100 % bei einer Extraktionstemperatur von 80 °C erreicht.

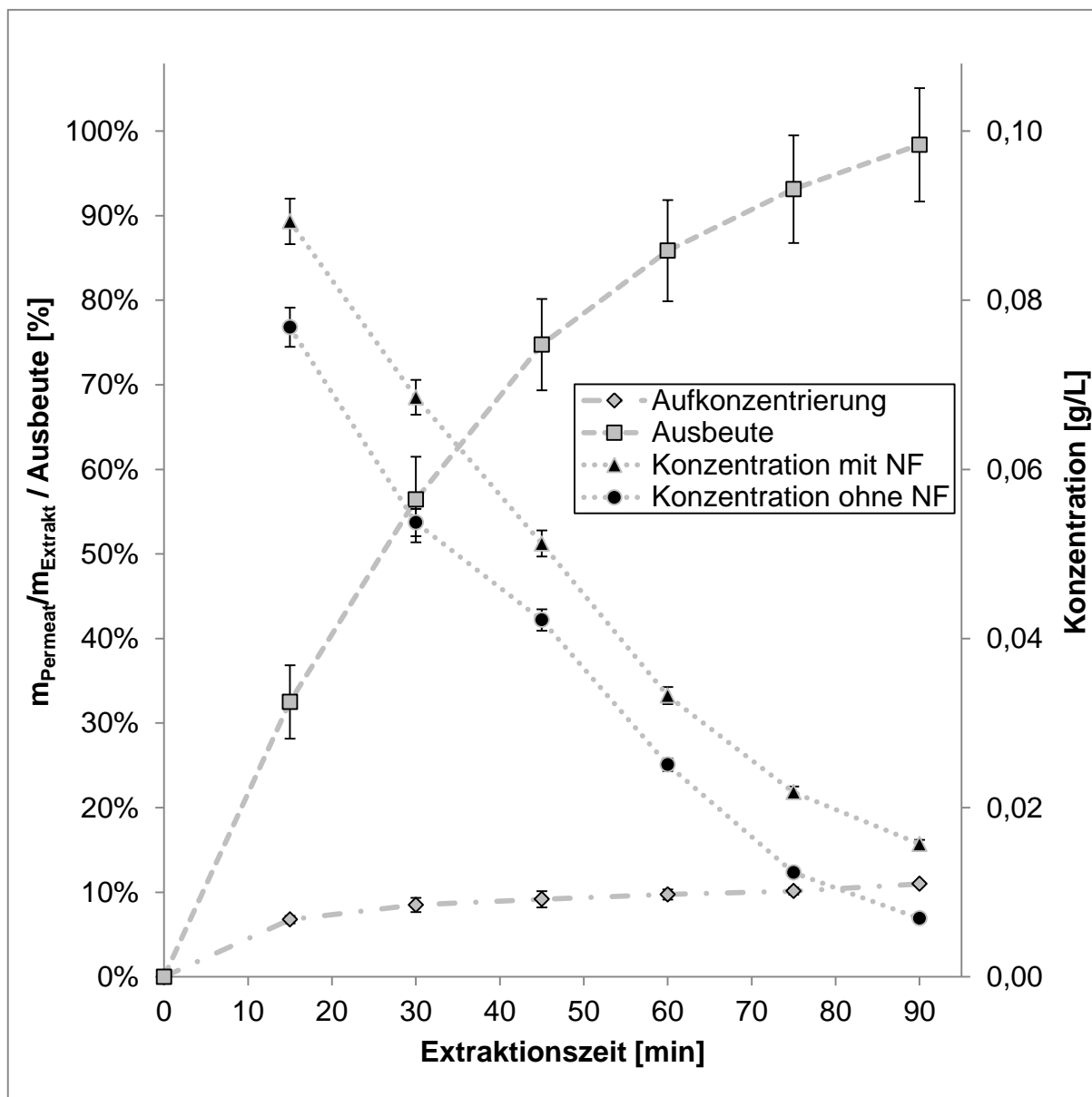


Abbildung 33: Ergebnisse der Extraktion von Artemisinin mit und ohne Nanofiltration.

Die Permeabilität ergibt sich zu etwa $0,2 \text{ Lm}^{-2}\text{h}^{-1}\text{bar}^{-1}$. Laut Datenblatt des Herstellers (SolSep BV 2017) hat die verwendete Membran eine Permeabilität von ca. $3\text{-}4 \text{ Lm}^{-2}\text{h}^{-1}\text{bar}^{-1}$ für Wasser. In der aktuellen Konfiguration erreicht die Membran daher nur ca. 6,5 % ihrer maximalen Leistung. Dies kann zum einen an der Modulgeometrie liegen, was eventuell zu einer ungleichmäßigen Nutzung der Membranfläche führt (Kurzschlussströmung), zum anderen können die weiteren Extraktbestandteile Einfluss auf die Permeabilität haben. Zudem sind die Angaben im Datenblatt als Maximalwerte unter Verwendung von Testsystemen zu betrachten.

4.5 Vergleich von Heißwasser- und konventioneller Extraktion zur Herstellung von medizinisch genutzten Extrakten am Beispiel von Weißdorn (*Crataegus monogyna* JACQ.)

Die Blätter des Eingriffeligen Weißdorns (*Crataegus monogyna* JACQ.) dienen in vorliegender Arbeit als Modellsystem für einen Extrakt, der unter anderem zur Behandlung von Herz-Kreislauf Schwäche eingesetzt wird (Hiller & Melzig 2010). Nach der Extraktion und einer anschließenden Lösungsmittelrückgewinnung erfolgt die direkte Weiterverarbeitung zum Trockenextrakt, wie in Abbildung 34 dargestellt ist.

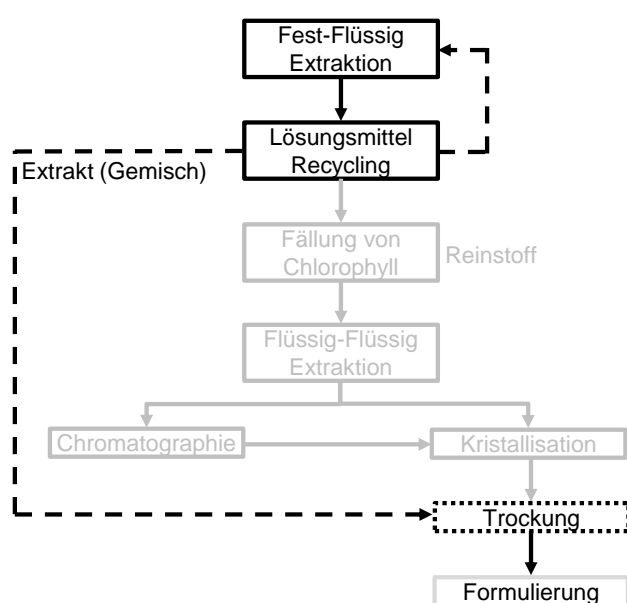


Abbildung 34: Prozessvarianten bei der Gewinnung von pflanzlichen Inhaltsstoffen, Pfad Extrakt.

Als Referenzsubstanz dient das Hauptflavonoid Hyperosid. Es sollen die Heißwasserextraktion und die Perkolation mit einem Lösungsmittel miteinander verglichen werden. Die Extrakte werden anhand ihres Gehalts an Hyperosid sowie dem sogenannten Droge-Extrakt Verhältnis (DEV) charakterisiert. Der DEV ist das Verhältnis zwischen der eingesetzten Menge an Pflanzenmaterial und der erhaltenden Menge an Trockenextrakt, gemäß

$$\text{DEV}_{\text{nativ}} = \frac{m_{\text{Pflanze}}}{m_{\text{Trockenextrakt}}} : 1 \quad (52)$$

In der entsprechenden Monographie im Europäischen Arzneibuch ist kein DEV festgelegt, den das entsprechende Produkt aufweisen muss (Ph. Eur. 2016). Eine Marktübersicht ergibt jedoch, dass Weißdornextrakt von namhaften Herstellern bevorzugt mit einem DEV von 4-7:1 hergestellt wird (Hevert 2004; Schwabe 2006; Hexal 2007; Aliud Pharma 2012; Schaper und Brümmer 2013).

4.5.1 Lösungsmittelauswahl

Für einen wirtschaftlichen Prozessentwurf muss zunächst ein geeignetes Lösungsmittel gefunden werden. Da es sich beim Weißdornextrakt um einen medizinisch eingesetzten Extrakt handelt, sollte nicht jedes prozesstechnisch sinnvolle Lösungsmittel bedenkenlos eingesetzt werden, sondern es wird in der Regel auf die beschriebenen Lösungsmittel und deren Gemische aus Monographien zurückgegriffen. Soll ein Dickextrakt (Siccum) produziert werden für die weitere Verarbeitung zum Trockenextrakt, so kann laut Europäischen Arzneibuch mit reinem Wasser bzw. mit wässrigem Ethanol extrahiert werden. In diesem Fall muss der Mindestethanolgehalt aber bei 45 Vol.-% liegen (Ph. Eur. 2016). Um die beste Lösungsmittelzusammensetzung hinsichtlich einer hohen Kapazität an Hyperosid zu ermitteln, wurden Screeningversuche durchgeführt, deren Ergebnisse in Abbildung 35 dargestellt sind. Die grau hinterlegten Bereiche sind dabei Lösungsmittelzusammensetzungen, die nicht dem Europäischen Arzneibuch entsprechen. Zudem wurden drei NebenkompONENTEN mitberücksichtigt, die jeweils als Pseudokonzentration auf das Hyperosid bezogen werden. Die höchste Kapazität des Lösungsmittels bezüglich Hyperosid wird bei 70 Vol.-% Ethanol erreicht. Dieses Gemisch wird nachfolgend für die Extraktion des Weißdorns eingesetzt. Reines Wasser und reines Ethanol weisen deutlich schlechtere Löslichkeitseigenschaften als ihre Mischungen auf, wobei beide Lösungsmittel auf einem vergleichbaren Niveau liegen. Ebenso wurde das Screening mit reinem Hyperosid wiederholt. Die Ergebnisse sind als gepunktete Linie dargestellt. In diesem Fall zeigt sich die recht gute Übereinstimmung der Reinstoffdaten mit den Extraktionsdaten. Starke Lösungsvermittler, wie sie bei Eibe beobachtet wurden (Sixt et al. 2016), treten offensichtlich nicht in einem derartigen Umfang auf. Geringe löslichkeitsvermittelnde Effekte lassen sich bei reinem Wasser feststellen, da die relative Konzentration des reinen Hyperosids fast auf 0 % absinkt. Bei der Pflanze können immerhin noch ca. 20 % extrahiert werden (Sixt & Strube 2018b).

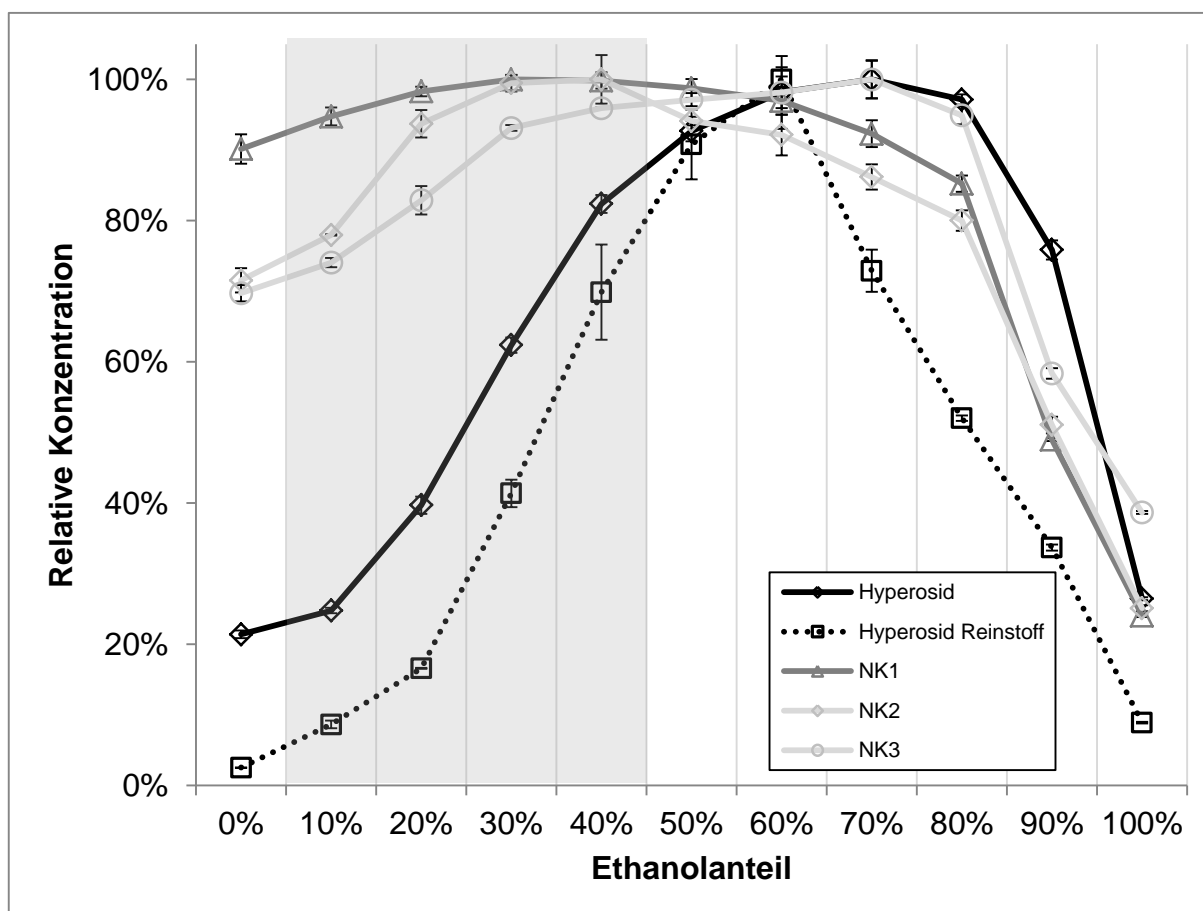


Abbildung 35: Lösungsmittelscreening für Weißdorn in Ethanol/Wasser-Mischungen (Sixt & Strube 2018b).

Bezogen auf Hyperosid ist ein Ethanolanteil von 70 Vol.-% optimal, wie aus dem Lösungsmittelscreening hervor geht. Bezogen auf Nebenkompente 1 wären 30 Vol.-%, für Nebenkompente 2 der Bereich zwischen 30 - 40 Vol.-% und für Nebenkompente 3 ein Ethanolgehalt von 70 Vol.-% zu bevorzugen. Dies wird auch anhand des Chromatogramms aus Abbildung 36 ersichtlich. Die Nebenkompenten 1 und 2 eluieren auf der Umkehrphase deutlich vor dem Hyperosid und haben damit einen polareren Charakter. Dadurch lösen sie sich besser, wenn der Wasseranteil im Extraktionsmittel höher, bzw. der Ethanolanteil geringer ist. Nebenkompente 3 eluiert nach dem Hyperosid und ist damit unpolarer. Diese Komponente hat auch die höchste Löslichkeit der vier Substanzen im reinen Ethanol (Sixt & Strube 2018b).

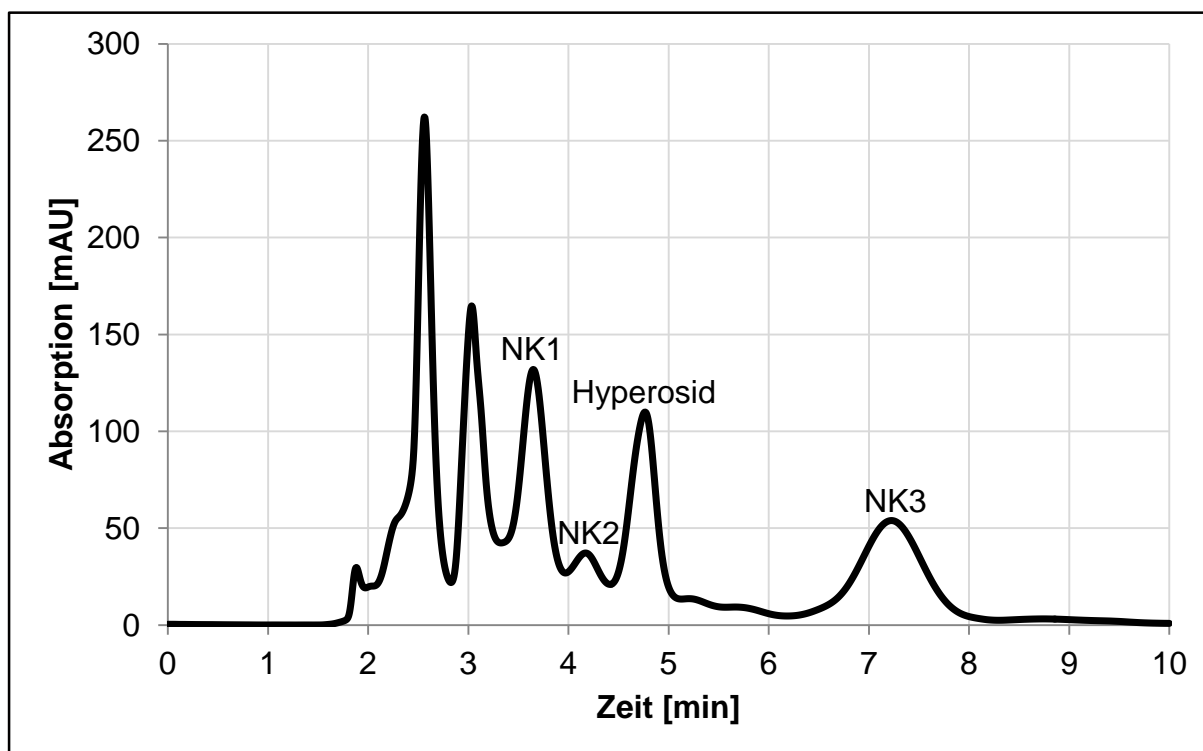


Abbildung 36: Chromatogramm des Weißdornextrakts (Sixt & Strube 2018b).

Anhand der UV/VIS-Spektren handelt es sich bei den Nebenkomponten 1 bis 3 sehr wahrscheinlich ebenfalls um Flavonoide, die jeweils charakteristischen Maxima im UV/VIS-Spektrum bei 207-215 nm, 257-270 nm und 332-359 nm stimmen mit den Literaturdaten überein (Wang et al. 2011).

Die etablierten Produkte werden üblicherweise mit einem Gemisch aus 45 Vol.-% Ethanol und 55 Vol.-% Wasser extrahiert (Hevert 2004; Schwabe 2006; Hexal 2007; Aliud Pharma 2012; Schaper und Brümmer 2013). Derzeit befindet sich auch ein Präparat auf dem Markt, bei dem mit 70 Vol.-% Methanol und 30 Vol.-% Wasser extrahiert wird (Ardeypharm 2008), was zeigt, dass auch bereits zugelassene Produkte abseits der Monographie hergestellt werden können. Nachfolgend sind daher einige weitere Lösungsmittel untersucht worden. Die Ergebnisse sind in Abbildung 37 zusammengefasst. Die Lösungsmittel sind in steigender Polarität angeordnet. Die gepunkteten Linien dienen lediglich der besseren Visualisierung (Sixt & Strube 2018b).

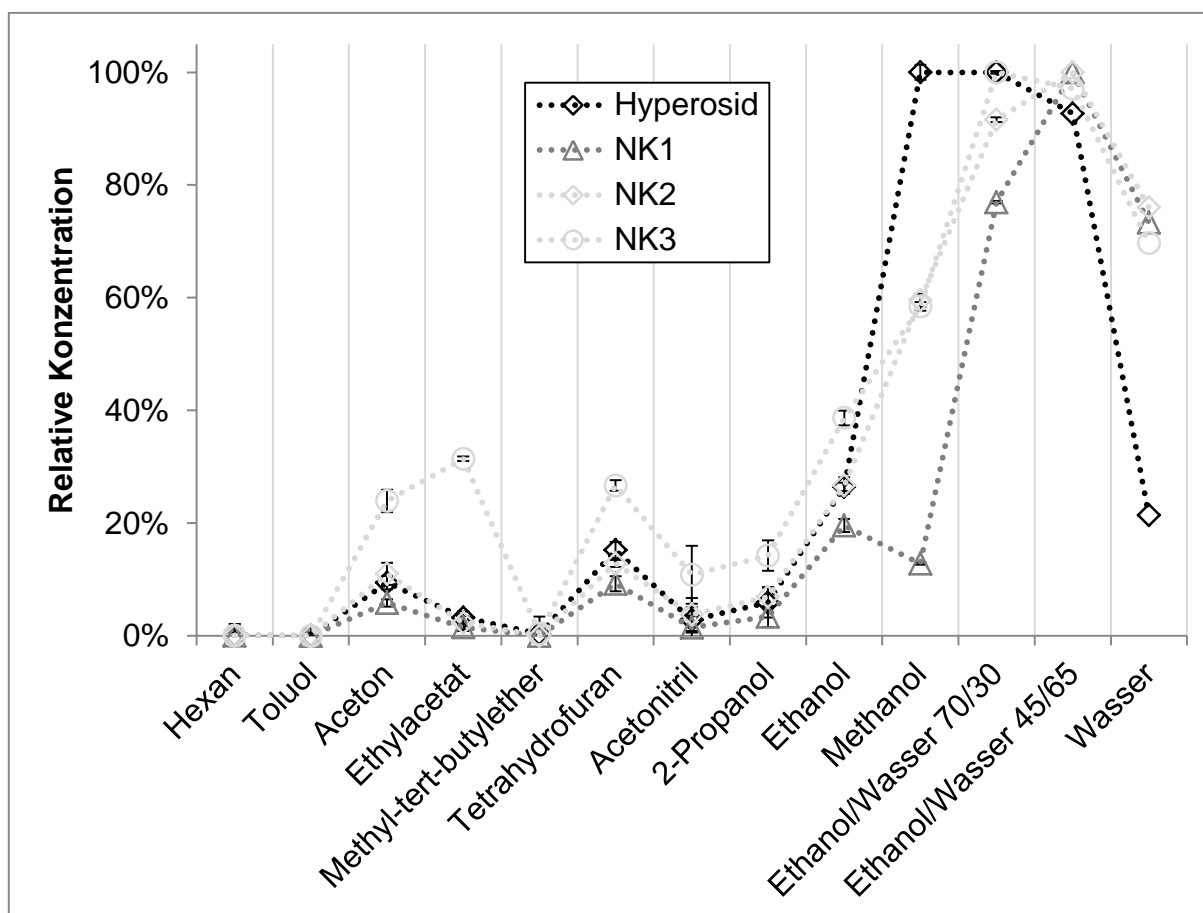


Abbildung 37: Lösungsmittelscreening für Weißdorn in verschiedenen Lösungsmitteln (Sixt & Strube 2018b).

In den unpolaren Lösungsmitteln Hexan und Toluol löst sich keine der vier Verbindungen. Dies entspricht der Erwartung aufgrund der hohen Löslichkeit dieser Substanzen in Wasser. Die polar-aprotischen Lösungsmittel Aceton, Ethylacetat und Tetrahydrofuran zeigen eine hohe Selektivität bezüglich Nebenkomponente 3. Die Löslichkeit an sich ist aber im Vergleich zu polarerer Lösungsmitteln gering. Ethanol weist ebenso eine vergleichsweise geringe Löslichkeit und auch Selektivität auf. Methanol ist von seiner Kapazität bezüglich Hyperosid auf dem Niveau der verwendeten Ethanol/Wasser-Mischung (70/30 v/v), übertrifft diese aber hinsichtlich der Selektivität deutlich. Die Nebenkomponente 1 wird nur zu etwa 10 % extrahiert und die Nebenkomponenten 2 und 3 nur jeweils zu etwa 50 %. Das in der Industrie bevorzugte Gemisch von 45 Vol.-% Ethanol in Wasser weist unter den betrachteten Lösungsmitteln zwar eine sehr gute Kapazität, aber schlechte Selektivität auf. Unter der Annahme, Nebenkomponenten 1 bis 3 seien ebenfalls Flavonoide, wird deshalb ein sehr hoher Gesamtflavonoidgehalt erreicht (Sixt & Strube 2018b).

4.5.2 Modellparameterbestimmung bei der konventionellen Extraktion

Zur Modellierung und Simulation der lösungsmittelbasierten Extraktion werden die beiden Modellparameter Gleichgewicht und Totalgehalt ermittelt.

Der Totalgehalt an Hyperosid wird mittels Perkolation bestimmt und beträgt $0,35 \% \pm 0,02 \%$ bezogen auf die Trockenmasse. Die auf das Hyperosid bezogenen Gehalte der NebenkompONENTEN 1 bis 3 sind $0,82 \%$, $0,19 \%$ und $0,35 \%$. In der Literatur sind Werte für den Gesamtflavonoidgehalt zwischen $1 - 2 \%$ zu finden (Hiller & Melzig 2010).

Im Gegensatz zur Chromatographie müssen die Gleichgewichtskurven bei der Extraktion flach verlaufen. Nur damit können hohe Extraktkonzentrationen bei gleichzeitig niedriger Restbeladung des Pflanzenmaterials erreicht werden. Das Gleichgewicht von Hyperosid und den NebenkompONENTEN in einer Ethanol-Wasser-Mischung (70/30 v/v) ist in Abbildung 38 dargestellt. Die Langmuir-Isothermen für Hyperosid und die NebenkompONENTE 3 weisen einen sehr flachen Verlauf auf und die Maximalbeladung wurde in diesem Versuch nicht erreicht. Das Lösungsmittelgemisch ist also für die Extraktion sehr gut geeignet. Die Gleichgewichtskurven der NebenkompONENTEN 1 und 2 hingegen reichen deutlich näher an den jeweiligen Totalgehalt heran. In diesem Fall ist das Lösungsmittel nicht optimal gewählt. Die Gleichgewichtsdaten decken sich mit den Erkenntnissen des Lösungsmittelscreenings aus Abbildung 35 (Seite 79). Hyperosid und NK3 weisen eine relative Konzentration von 100% im gemessenen Raster auf, wohingegen NK1 auf ca. 90% und NK2 auf etwa 85% abfallen. Dies spiegelt sich in den höher verlaufenden Gleichgewichtsdaten, relativ zum jeweiligen Totalgehalt gesehen, wieder (Sixt & Strube 2018b).

Ebenfalls in Abbildung 38 ist das Gleichgewicht für die gesamte Trockenmasse des Systems gezeigt, welches zur Modellierung des DEVs bei der Extraktion benötigt wird. Der Trockenmasseanteil liegt bei ca. 34% des eingesetzten Pflanzenmaterials. Dadurch beträgt der kleinstmögliche DEV 2,94:1 (Sixt & Strube 2018b).

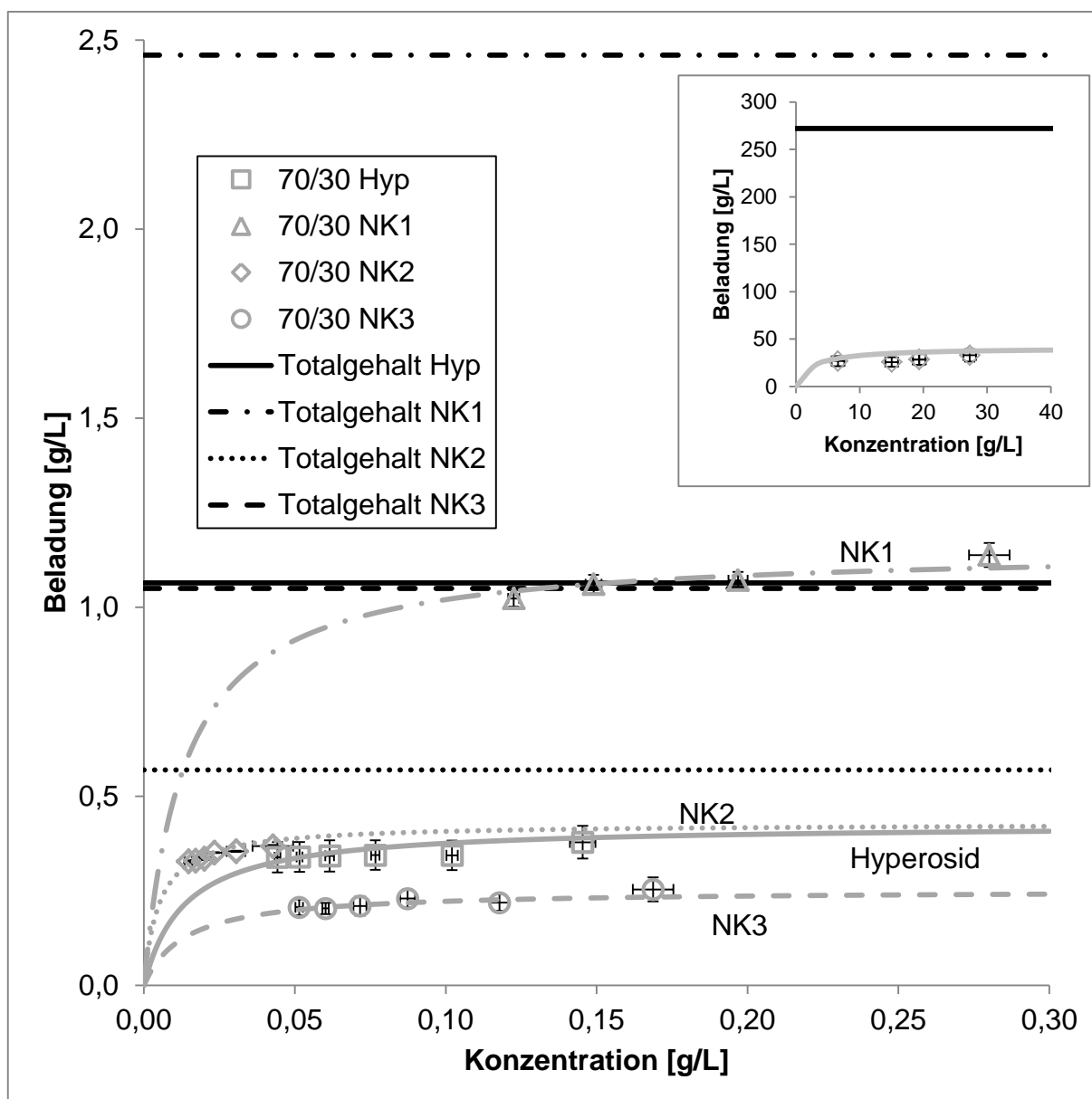


Abbildung 38: Große Abbildung: Gleichgewicht für das System Hyperosid-Weißdorn-EtOH/Wasser (70/30) und NK1-3. Kleine Abbildung: Gleichgewicht der gesamten Trockenmasse für DEV (Sixt & Strube 2018b).

4.5.3 Modellparameterbestimmung bei der Heißwasserextraktion

Um die Heißwasserextraktion modellbasiert zu optimieren und um geeignete Prozesstemperaturen zu definieren, wird zunächst ein Temperaturscreening im Bereich von 80 °C bis 140 °C in 20 °C-Schritten durchgeführt. Die Dielektrizitätskonstanten umfassen dabei Werte zwischen 45,8 bis 60,4, was bezogen auf Ethanol/Wasser-Mischungen einem Bereich von ca. 40 Vol.-% Ethanol bis 70 Vol.-% Ethanol entspricht. Anschließend werden die Zerfallskinetiken der betrachteten Substanzen bestimmt. Der Druck beträgt bei jedem Versuch 15 bar (Sixt & Strube 2018b).

4.5.3.1 Auswahl der Prozesstemperatur

Die Ergebnisse des Temperaturscreenings sind in Abbildung 39 dargestellt.

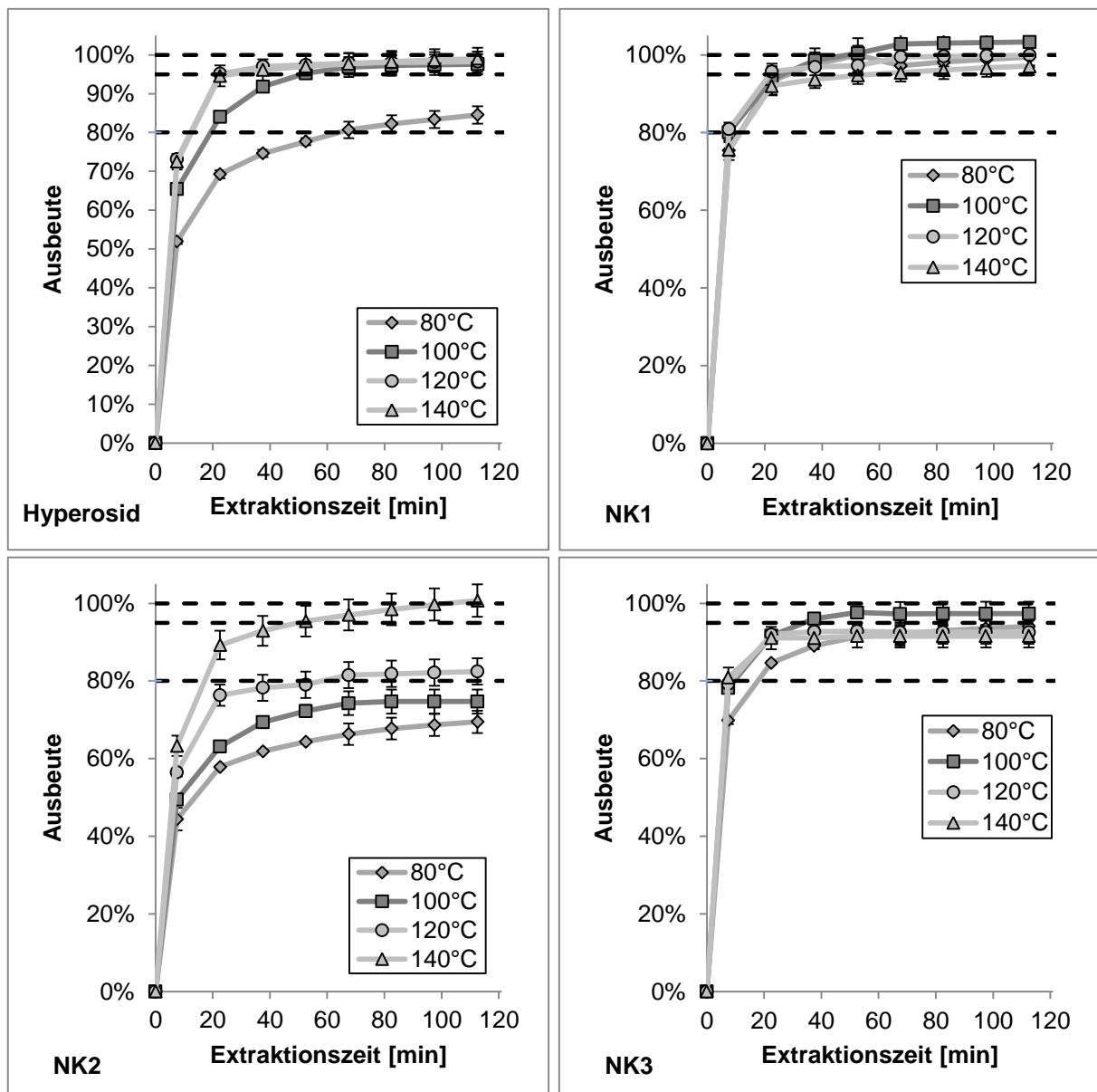


Abbildung 39: Extraktionsverläufe für Hyperosid und die NebenkompONENTEN bei verschiedenen Temperaturen (Sixt & Strube 2018b).

- Hyperosid:** Beim Hyperosid zeigt sich, dass die Extraktion ab einer Temperatur von 100 °C bereits nach ca. 60 Minuten vollständig abgeschlossen ist. Eine Ausbeute von jeweils 95 % wird bei 120 °C und 140 °C bereits nach nur 20 Minuten erreicht. Bei diesen Temperaturen ist der Extraktionsprozess um 250 % schneller als bei 100 °C und um 700 % schneller im Vergleich zu 80 °C, auf Basis einer 80 %-igen Ausbeute berechnet. Eine Abnahme der Ausbeute mit steigender Temperatur, ähnlich wie bei Eibe und Beifuß, wurde nicht beobachtet (Sixt & Strube 2018b).

- **Nebenkomponte 1:** Bei der Nebenkomponte 1 verlaufen die einzelnen Extraktionen im Temperaturbereich zwischen 80 °C und 140 °C ähnlich schnell. Auch hier ist ein thermischer Zerfall nicht zu beobachten (Sixt & Strube 2018b).
- **Nebenkomponte 2:** Die Extraktion von Nebenkomponte 2 zeigt die größte Abhängigkeit von der Temperatur. Bei 80 °C wird selbst nach 120 Minuten lediglich eine Ausbeute von ca. 70 % erreicht. Bei 140 °C liegt diese Ausbeute bereits nach etwa 15 Minuten vor, was einer Produktivitätssteigerung von 800 % entspricht. Ein thermischer Zerfall geht aus diesen Daten ebenfalls nicht hervor (Sixt & Strube 2018b).
- **Nebenkomponte 3:** Bei Nebenkomponte 3 werden hohe Ausbeuten nach geringer Extraktionszeit im gesamten Temperaturbereich beobachtet. Die Ausbeuten bei 80 °C und bei 140 °C liegen jedoch auf einem Niveau unter der bei 100 °C (ca. 90 % nach 120 Minuten). Bei 140 °C kann dies auf einen möglichen thermischen Zerfall hindeuten, der durch die Kreislaufführung des Extrakts im nächsten Abschnitt erfasst wird. Bei 80 °C liegt hingegen lediglich eine etwas geringere Produktivität vor (Sixt & Strube 2018b).

Da etablierte Weißdornpräparate mit einem DEV von 4-7:1 extrahiert werden, soll diese Kennzahl auch bei der Heißwasserextraktion berücksichtigt werden. In Abbildung 40 sind sowohl die Verläufe des DEVs als auch die jeweilige Ausbeute an Hyperosid bei verschiedenen Temperaturen aufgetragen.

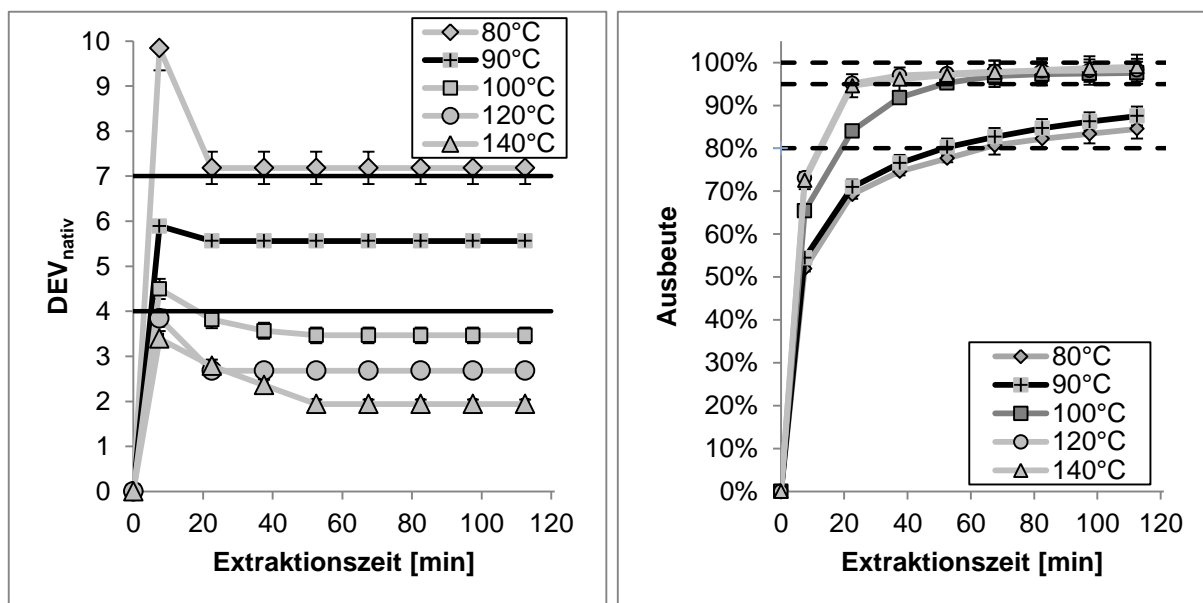


Abbildung 40: Extraktionsverläufe für Hyperosid und DEV_{nativ} bei verschiedenen Temperaturen (Sixt & Strube 2018b).

Bei 80 °C wird nach 120 min Extraktionszeit eine Ausbeute von ca. 85 % an Hyperosid erreicht. Das DEV liegt bei etwa 7,2:1. In diesem Fall wird demnach pro eingesetzter Menge an Pflanzenmaterial wenig Trockenextrakt gewonnen, jedoch mit einem relativ hohen Anteil an Hyperosid. Die Extraktion verläuft also sehr selektiv. Durch Temperaturerhöhung wird nahezu das ganze Hyperosid extrahiert, jedoch auch sehr viele weitere Komponenten und das DEV sinkt auf einen Wert von 3,5:1 bei 100 °C, 2,7:1 bei 120 °C und 2:1 bei 140 °C. Die Extraktion verläuft demnach zunehmend unselektiv. Keine der untersuchten Temperaturen bringt eine hohe Ausbeute an Hyperosid und das gewünschte DEV in Einklang, weswegen eine Extraktion bei 90 °C durchgeführt wird. Dadurch wird eine Ausbeute an Hyperosid von ca. 90 % bei einem DEV von 5,5:1 erreicht. Die Dielektrizitätskonstante des Wassers beträgt bei dieser Temperatur 57,6, was bei Raumtemperatur einem Gemisch aus ca. 40 Vol.-% Ethanol und 60 Vol.-% Wasser entspricht (Sixt & Strube 2018b).

4.5.3.2 Bestimmung der Zerfallskinetik

Wie bereits bei der Studie zur Heißwasserextraktion von Eibe (Abschnitt 4.3, Seite 49) gezeigt wurde, ist der wichtigste Parameter der thermische Zerfall der betrachteten Komponenten. Daher sind zunächst Kreislaufversuche bei 120 °C und 140 °C durchgeführt worden. Die Konzentrationen im Vorlagegefäß über die Zeit sind in Abbildung 41 dargestellt (Sixt & Strube 2018b).

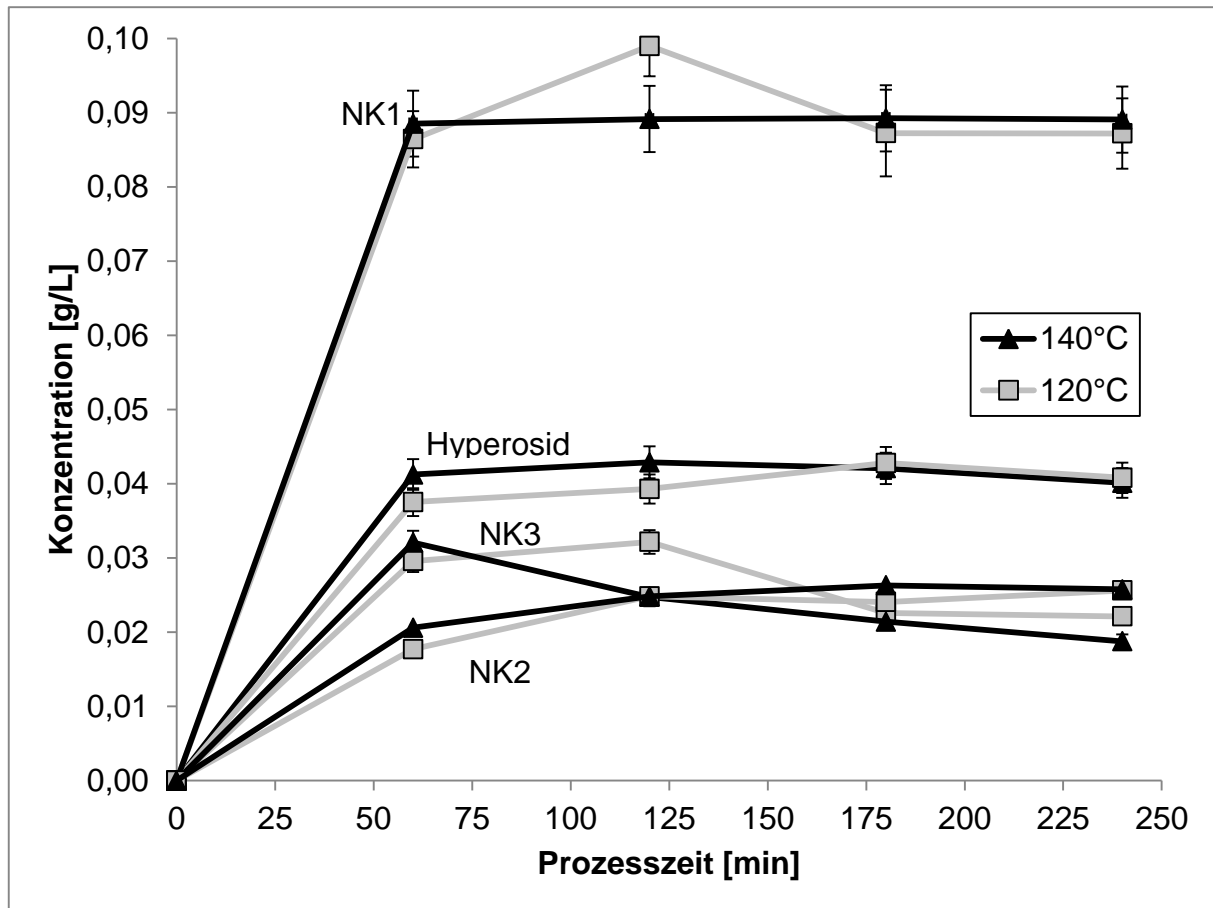


Abbildung 41: Konzentrationsverlauf von Hyperosid und NK1-3 beim Kreislaufversuch (120 °C und 140 °C) (Sixt & Strube 2018b).

Wie anhand der Kurvenverläufe zu erkennen ist, sind die betrachteten Komponenten im ausgewählten Temperaturbereich ausgesprochen stabil. Eine leichte Abnahme der Konzentration selbst nach vier Stunden ist lediglich bei Nebenkomponte 3 zu beobachten. Um eine hohe Ausbeute zu erreichen und den korrekten DEV einhalten zu können, sollte Weißdorn bei einer Temperatur von 90 °C extrahiert werden. Der thermische Zerfall ist in diesem Fall zu vernachlässigen und das Modell vereinfacht sich zum reinen Extraktionsmodell (Sixt & Strube 2018b).

4.5.4 Vergleich von Heißwasserextraktion und konventioneller Extraktion

Der experimentell ermittelte, sowie der simulierte Extraktionsverlauf bei der Perkolation von Weißdorn ist in Abbildung 42 dargestellt. In einem Bereich von etwa 80 bis 180 Minuten wird die industriell übliche Spanne des DEVs von 7:1 bis 4:1 durchlaufen. In diesem Zeitbereich weisen die Extraktionsverläufe der vier betrachteten Komponenten eine deutliche Krümmung auf, so dass nach wirtschaftlichen Gesichtspunkten die Extraktion spätestens nach 250 min abgebrochen werden sollte. Der DEV korreliert erwartungsgemäß sehr stark mit den Extraktionsverläufen der Einzelkomponenten und ist für dieses Beispielsystem ein durchaus sinnvolles, wenngleich aus technischer Sicht überholtes Werkzeug zur Prozessführung. Die Heißwasserextraktion vereinfacht sich aufgrund der hohen Stabilität der Substanzen zu einer reinen Perkolation, die auf Grund des analogen Vorgehens hier nicht explizit simuliert wird (Sixt & Strube 2018b).

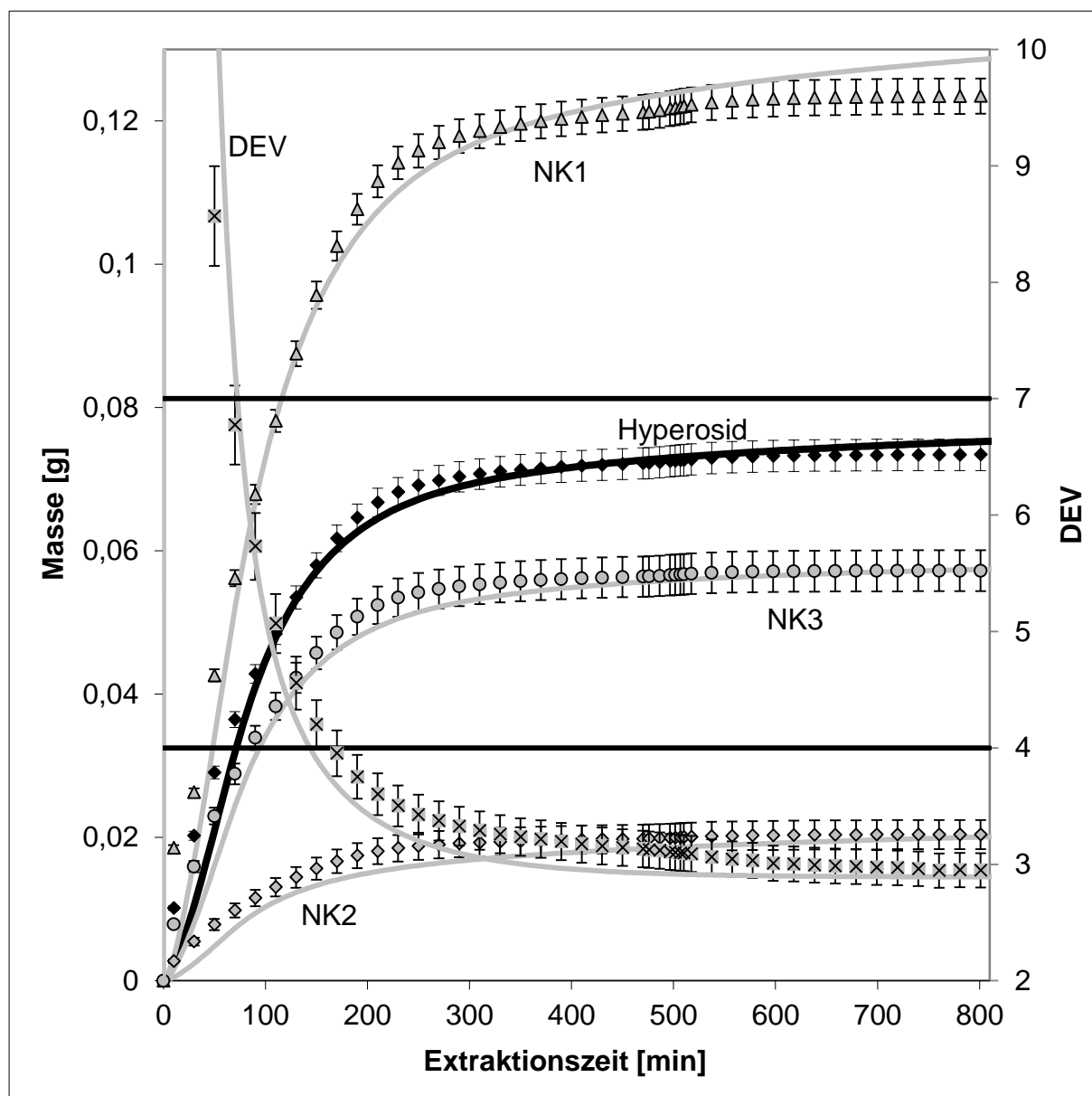


Abbildung 42: Konventionelle Extraktion von Weißdorn, Datenpunkte: Experiment, durchgezogene Linien: Simulation (Sixt & Strube 2018b).

Neben den rein verfahrenstechnischen Aspekten der Prozessführung spielt auch die Zusammensetzung der erhaltenen Extrakte eine wichtige Rolle. Zu diesem Zweck werden die Extrakte der Heißwasserextraktion und der Perkolation an dem Punkt, an dem ein DEV von ca. 6:1 erreicht ist, mit einem kommerziellen Produkt verglichen (Ethanolanteil 45 Vol.-%, DEV 4-7:1). Bewertet werden ausschließlich die Verhältnisse der Nebenkomponenten 1 bis 3 bezogen auf das Hyperosid. Die Daten im unten stehenden Chromatogramme sind auf den Peak des Hyperosids normiert (Sixt & Strube 2018b).

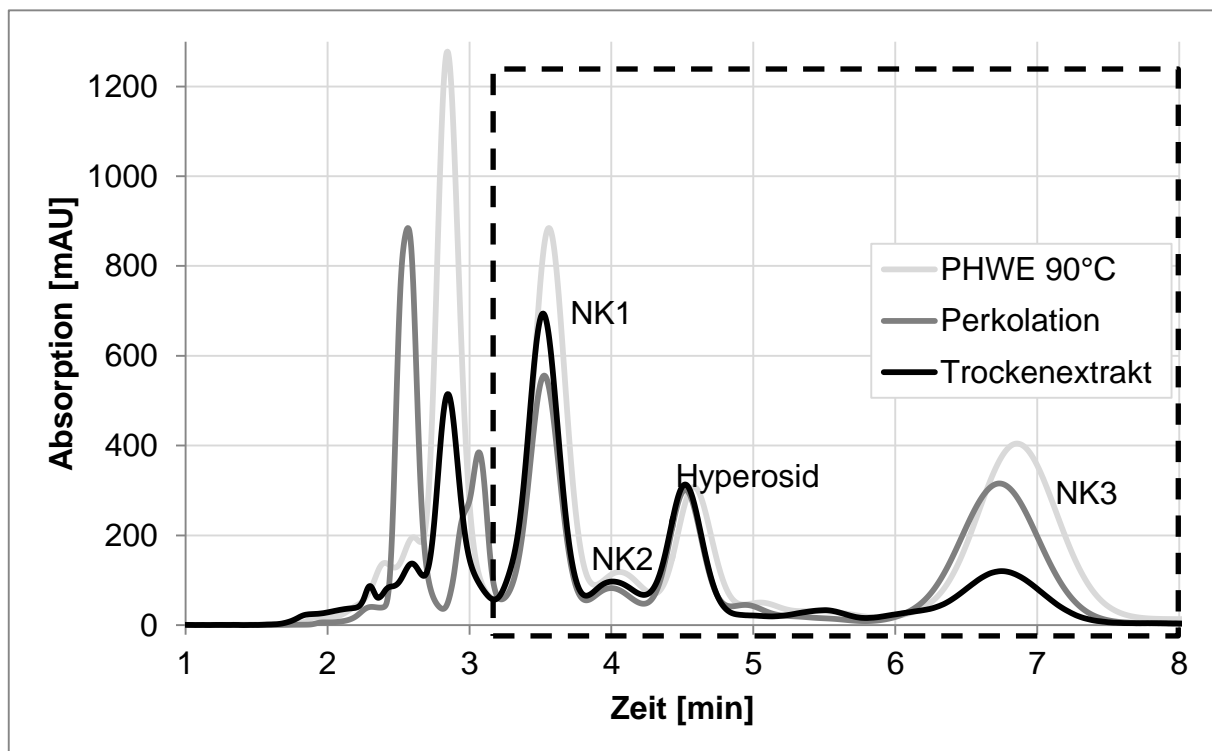


Abbildung 43: Chromatogramm des Weißdornextrakts aus der PHWE, der konventionellen Extraktion und aus einem konventionellen Vergleichsprodukt (Sixt & Strube 2018b).

- **Nebenkomponte 1:** Die Nebenkomponte 1 wird bei der hier durchgeführten Perkolation in einem niedrigeren Anteil extrahiert als beim Vergleichsprodukt. Laut Lösungsmittelscreening aus Abbildung 35 (S. 79), löst sich Nebenkomponte 1 besser bei einem Ethanolanteil zwischen 40 % und 50 % als bei dem hier eingesetzten Ethanolanteil von 70 %. Bei der Heißwasserextraktion wird ein deutlich höherer Anteil an Nebenkomponte 1 extrahiert (Sixt & Strube 2018b).
- **Nebenkomponte 2:** Nebenkomponte 2 liegt im Vergleich zum Hyperosid in einem höheren Anteil im Trockenextrakt als im hier entwickelten Prozess vor. Die Begründung ist ebenfalls im Lösungsmittelscreening zu finden. Nebenkomponte 2 löst sich bei einem Ethanolanteil von ca. 40 % um etwa 20 % besser als in der hier verwendeten Mischung von 70 % Ethanol und 30 % Wasser. Auch hier erzielt die PHWE ein höheres Verhältnis (Sixt & Strube 2018b).
- **Nebenkomponte 3:** Der relative Anteil von Nebenkomponte 3 ist im Vergleichsextrakt deutlich geringer als im neuen Prozessentwurf. Laut Lösungsmittelscreening ist das verwendete Gemisch mit einem Ethanolanteil von 70 % in der Lage, etwa 20 % mehr dieser Substanz zu lösen als das Gemisch

des Referenzextrakts. Auch in diesem Fall wird ein deutlich höherer Anteil bei der Heißwasserextraktion erreicht (Sixt & Strube 2018b).

Die gezeigten Chromatogramme und die daraus abgeleiteten Interpretationen spiegeln die Erkenntnisse des zu Beginn durchgeführten Lösungsmittelscreenings wieder. Für alle Komponenten erreicht die Heißwasserextraktion deutlich höhere Verhältnisse der Nebenkompenten 1 bis 3 relativ zum Hyperosid und ist damit unselektiver. Die Löslichkeitseigenschaften sowohl der Ethanol/Wasser-Mischungen als auch des Wassers bei der PHWE können nicht eindeutig anhand der Dielektrizitätskonstante verglichen werden. Die optimale Temperatur bei der Heißwasserextraktion ist 90 °C, was bezüglich der Dielektrizitätskonstante einer Mischung aus 40 Vol.-% Ethanol und 60 Vol.-% Wasser entspricht. Laut Lösungsmittelscreening ist die Löslichkeit des Hyperosids allerdings im 40/60-Gemisch etwa 20 % niedriger als im hier eingesetzten Gemisch (70/30). Somit kann ein bestehender Extraktionsprozess nicht direkt anhand dieses Parameters von organischen Lösungsmitteln auf die Heißwasserextraktion umgestellt werden (Sixt & Strube 2018b).

An dieser Stelle sei jedoch darauf hingewiesen, dass der kommerzielle Vergleichsextrakt nicht aus der gleichen Pflanzencharge gewonnen wurde, die für die Versuche zum Einsatz gekommen ist. Beide Blattdrogen entstammen jedoch einem kontrollierten Anbau und dem gleichen Erntejahr. Darüber hinaus soll mit dem hier gezeigten Fingerprintverfahren nicht die Qualität oder die Wirksamkeit des Extrakts bewertet werden, zumal nicht eindeutig belegt ist, welche Komponenten bzw. Komponentengruppen für die Wirksamkeit verantwortlich sind (Fintelmann & Weiß 2002). Dennoch unterliegen Extrakte, die kundenseitig lediglich durch das DEV spezifiziert sind, üblicherweise einer internen Qualitätskontrolle mittels Fingerprintverfahren (Ph. Eur. 2016). Durch das gezeigte Vorgehen und das physiko-chemische Extraktionsmodell ist es möglich, die Leitstrukturen der Fingerprints prädiktiv unter Berücksichtigung des DEVs zu simulieren. Dadurch können beispielsweise Extraktionen gezielt abgebrochen werden, wenn ein gewünschter Fingerprint erreicht ist und das Produkt internen Qualitätsstandards entspricht. Jedoch ist ein solches Vorgehen momentan nur umsetzbar, wenn bei der Neuzulassung eines Präparats ein Design Space unter den Gesichtspunkten des Quality by Designs erarbeitet und zugelassen wird (Sixt & Strube 2018b).

4.5.5 Wirtschaftlichkeitsbetrachtung

Sowohl die Heißwasserextraktion als auch die konventionelle Perkolation haben ihre jeweils spezifischen Vor- und Nachteile. Anhand einer Wirtschaftlichkeitsbetrachtung sollen neben den rein verfahrenstechnischen Aspekten auch ökonomische Gesichtspunkte betrachtet werden. Hierbei wurden folgende Annahmen getroffen (Sixt & Strube 2018b):

- 30 t Weißdornblätter sollen jährlich aufgeteilt in 60 Batches auf einer Mehrproduktanlage extrahiert werden. Der Einkaufspreis beträgt 3 €/kg. Die jährliche Belegung der Anlage mit diesem Produkt soll 25 % betragen.
- Sowohl für die SLE als auch für die PHWE steht eine Anlage von jeweils 2 m³ Leervolumen zur Verfügung. Die Investitionskosten für die SLE belaufen sich auf 200.000 €. Das Hochdruckequipment wird um 100 % teurer als die konventionelle Technik angenommen und beläuft sich damit auf 400.000 €.
- Die Betriebsparameter und die Prozesszeiten, bis eine Ausbeute von 95 % erreicht ist, werden direkt von den Laborstudien übernommen.
- Die Energiekosten werden getrennt in Lösungsmittelvorwärmung (hier nur PHWE) und Verdampfung. Zum Betrieb der Verdampfer und der Vorwärmung wird Dampf (120 °C, 5 bar, 2,7 MJ/kg) zu einem Preis von 13 €/t eingesetzt.
- 10 % der Lösungsmittelmenge pro Extraktion geht durch Verluste verloren und muss laufend erneuert werden. Zudem wird einmal jährlich der gesamte Lösungsmittelvorart, der mit 20 m³ angenommen wird, ausgetauscht. Für das Ethanol wird ein Preis von 3 €/L und für Wasser 8 ct/L angenommen.
- Für den Betrieb der Anlage werden zwei Arbeitskräfte eingeplant. Die Lohnkosten belaufen sich auf 100.000 €/a und werden gewichtet nach Gesamtprozesszeit der Extraktion von Weißdorn zugerechnet (Mehrproduktanlage).
- Die Kosten für Abschreibung und Wartung belaufen sich für das Produkt auf jeweils 2,5 % der gesamten Anlagenkosten (Mehrproduktanlage)

Das Ergebnis der Kostenstudie ist in Abbildung 44 dargestellt. Die jährlichen Gesamtkosten bei der PHWE sind um etwa 45 % geringer als die der konventionellen Extraktion. Den größten Unterschied macht der jährliche Lösungsmittelwechsel aus. Hier können bei der Heißwasserextraktion etwa 90 % der Kosten im Vergleich zur SLE eingespart werden. Wird das Lösungsmittel nicht jährlich erneuert, so ist die PHWE um ca. 30 % günstiger. Das Abdampfen des wässrigen Extrakts nimmt allerdings etwa die 10-fache Menge an Energie in

Anspruch. Durch die wesentlich kürzere Prozesszeit bei der Heißwasserextraktion kann das Personal deutlich effizienter eingesetzt werden, was zu einer Personalkostenreduktion von etwa 20 % führt, verglichen zum Referenzprozess (Sixt & Strube 2018b).

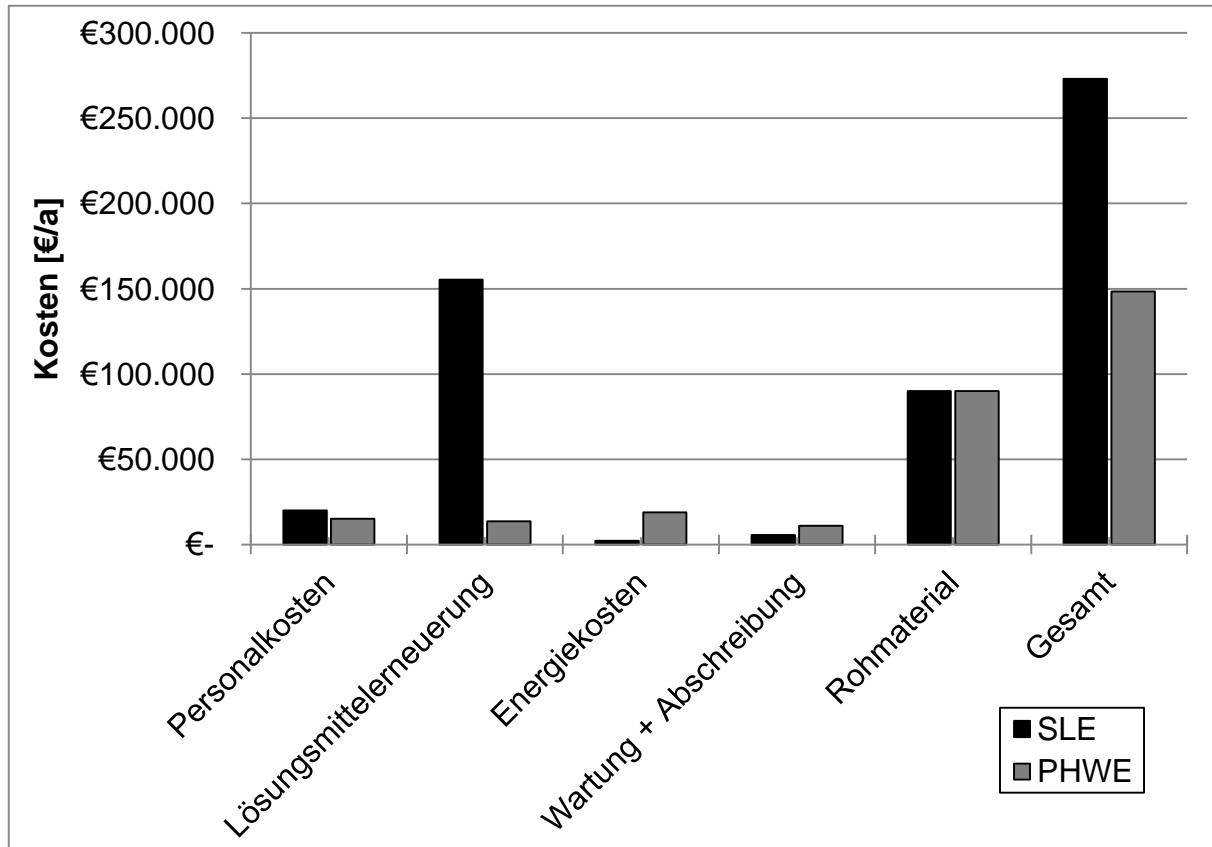


Abbildung 44: Jährliche Kosten Extraktion von der Weißdorn, Vergleich zwischen SLE und PHWE (Sixt & Strube 2018b).

Die Kostenkalkulation zeigt, dass die PHWE konkurrenzfähig ist, selbst wenn das Equipment als deutlich teurer angenommen wird. Zudem wird ersichtlich, dass die Kosten der konventionellen Extraktion vom Lösungsmittel dominiert werden. Das bedeutet, dass oftmals verfahrenstechnisch sinnvolle Betriebspunkte, hier 70 % Ethanol und 30 % Wasser als Lösungsmittel, aus betriebswirtschaftlichen Gründen nicht umsetzbar sind. In diesem Fall resultiert dies in dem von der Industrie bevorzugten Lösungsmittelgemisch von nur 45 % Ethanol, was die Kosten für die Lösungsmittelerneuerung drastisch reduziert, jedoch laut Solventscreening (Abbildung 35) nicht das Optimum darstellt. Hier bietet die PHWE die Möglichkeit, das prozesstechnische Optimum bei vertretbaren Kosten zu erreichen (Sixt & Strube 2018b).

4.5.6 Aufwandsanalyse

Die gezeigte Gegenüberstellung von Heißwasserextraktion und konventioneller Perkolation beruht auf einer validen und vom experimentellen Aufwand her handhabbaren Modellparameterbestimmung. Damit die Modellierung und Simulation von Extraktionsprozessen zum industriellen Routineverfahren wird, muss der gezeigte Weg einer rein empirischen Auslegung mittels statistischer Versuchsplanung überlegen sein. Dazu ist in Abbildung 45 ein Zeitplan für eine vollständige Parameterbestimmung dargestellt, welcher von einer Person mit entsprechendem Equipment zu bewältigen ist. Schwarz eingefärbt ist die tatsächliche Arbeitszeit, dunkelgrau sind die Zeiten, in denen der Versuch nicht betreut werden muss und hellgrau ist die Zeit, in der die Analytik stattfindet (Sixt & Strube 2018b).

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6	Tag 7	Tag 8	Tag 9	Tag 10
Versuch	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Solventscreening	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Gleichgewicht	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Totalgehalt	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Temperaturscreening	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Zerfallskinetik	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

Abbildung 45: Versuchsplan zur Modellparameterbestimmung, schwarz = Arbeitszeit, dunkelgrau = Versuch läuft unbetreut, hellgrau = Analytik (Sixt & Strube 2018b).

Für eine vollständige Parameterbestimmung, wobei jeder Versuch eine Dreifachbestimmung ist, werden etwa 10 Arbeitstage benötigt. Die Versuche für die klassische Extraktion können die meiste Zeit über unbeaufsichtigt bleiben, weswegen die etwas arbeitsintensivere Modellparameterbestimmung für die Heißwasserextraktion parallel stattfinden kann. Um alle Parameter zu bestimmen, werden lediglich etwa 300 g Pflanzenmaterial und ca. 8 L Lösungsmittel verbraucht. Wird anstelle von Modellparameterbestimmung und Simulation ein statistischer Versuchsplan abgearbeitet, so kann bei gleicher Ausstattung eine Perkolation täglich durchgeführt werden. Selbst bei lediglich drei Parametern und einem Center Point resultiert ein vollfaktorieller Versuchsplan in elf Experimenten, die zusammengefasst eine weitaus geringere Informationsdichte haben als der gezeigte Weg der Modellparameterbestimmung und prädiktiven Prozesssimulation. Der modellbasierte Ansatz ist daher in jedem Fall zu bevorzugen, zumal bei zunehmender Erfahrung die Ergebnisse sehr schnell auf ihre Plausibilität überprüft werden können oder sich auf andere Stoffsysteme übertragen lassen (Sixt & Strube 2018b).

4.5.7 Chargenvariabilität

Eine grundsätzliche Herausforderung bei der Extraktion von Pflanzen ist die durch natürliche Wachstums- und Standortbedingungen schwankende Zusammensetzung und der Gehalt der Inhaltsstoffe. Im Sinne einer modellhaften Beschreibung der Fest-Flüssig Extraktion müssten also der Totalgehalt und auch das Gleichgewicht pro Charge neu gemessen werden, falls sich zwischen beiden Parametern keine Systematik ableiten lässt. Um eine eventuelle Abhängigkeit zu ermitteln, wurden insgesamt neun verschiedene Chargen, welche sich durch Erntejahr (und damit auch Lagerdauer) und Standort unterscheiden, untersucht.

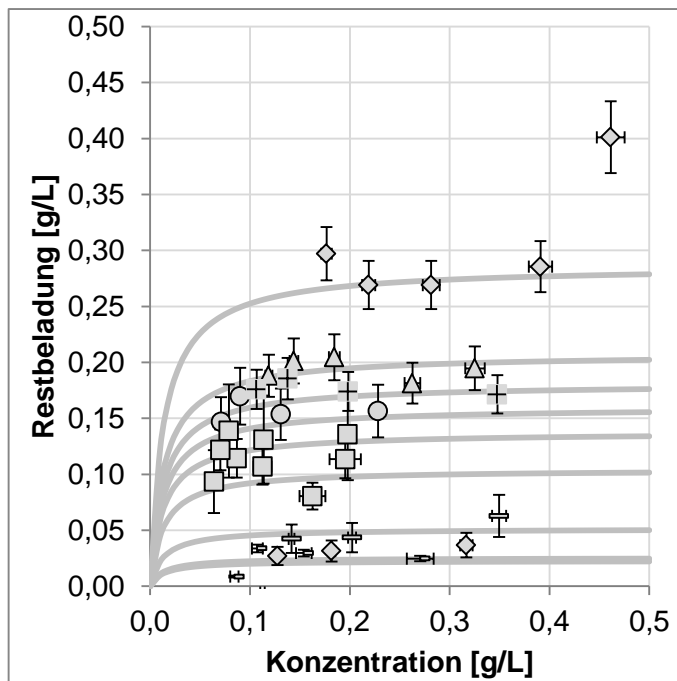


Abbildung 46: Gleichgewicht für die Systeme Hyperosid-Weißdorn-EtOH/Wasser (70/30) (Sixt & Strube 2018b).

Die sich ergebenden Gleichgewichtslinien für die jeweiligen Systeme Hyperosid-Weißdorn-Ethanol/Wasser (70/30 v/v) sind in unten stehender Abbildung dargestellt. Der Langmuir-Koeffizient wurde für alle Datensets gleich gewählt (75). Unterschiede gibt es nur im gemessenen Totalgehalt und im Kapazitätsfaktor. Der jeweilige Totalgehalt, Erntejahr und -land, sowie der Kapazitätsfaktor a sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Charge I ist dabei die in den vorausgegangen Versuchen verwendete Referenzcharge (Sixt & Strube 2018b).

Tabelle 9: Übersicht über die Weißdornchargen (Sixt & Strube 2018b).

Bezeichnung	Erntejahr	Land	Totalgehalt	Abweichung bezüglich Referenz	a	Abweichung bezüglich Referenz
A	2017	Südost-Europa	0,87 %	146%	0,11	- 15 %
B	2016	Mazedonien	0,35 %	-1%	0,10	- 23 %
C	2017	Bulgarien	0,58 %	64%	0,12	- 8 %
D	2017	Rumänien	0,41 %	16%	0,13	0 %
E	2014	Bulgarien	0,60 %	71%	0,10	- 23 %
F	2017	Albanien	0,42 %	20%	0,02	- 84 %
G	2017	Südost-Europa	0,57 %	62%	0,03	- 77 %
H	2017	Serbien	0,51 %	43%	0,015	- 88 %
I (Referenz)	2017	Deutschland	0,35 %	-	0,13	-

Der Totalgehalt bezüglich der Referenzcharge I schwankt von - 1 % bis + 146 %. Der Referenzfaktor nimmt bei allen Chargen, außer F bis G, Werte zwischen 0,10 bis 0,13 an. Bei den Chargen F bis G waren im Extraktionsgut deutlich weniger Blüten zu erkennen, der Kapazitätsfaktor beträgt bei diesen Proben $0,021 \pm 0,006$. Die Ergebnisse sind graphisch in Abbildung 47 dargestellt.

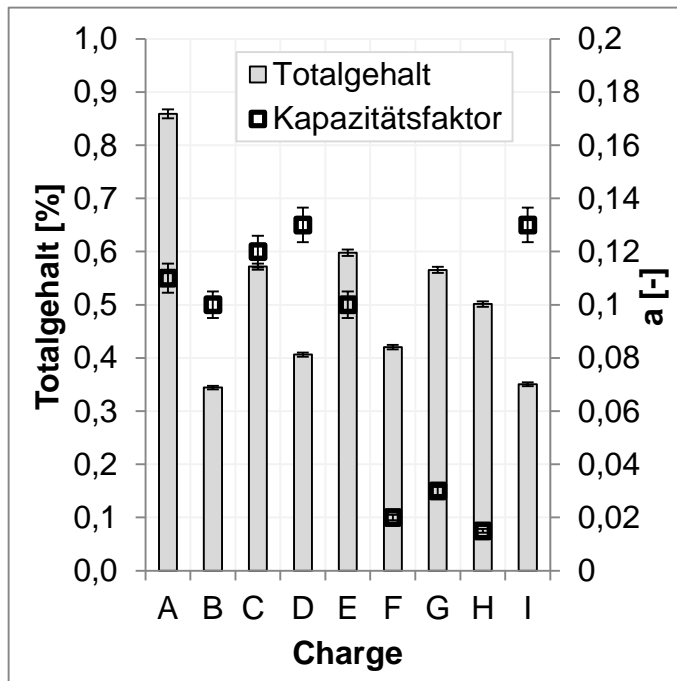


Abbildung 47: Ergebnisse des Chargenscreenings bezüglich Totalgehalt und Kapazitätsfaktor (Sixt & Strube 2018b).

Offensichtlich korreliert der Kapazitätsfaktor nicht mit dem Totalgehalt. Er ist demnach nicht chargenspezifisch. Da er in der Modellvorstellung als makroskopische Umsetzung des Broken and Intact Cells Modell verstanden wird, unterstützen die Daten diese Hypothese. Zudem zeigen die Chargen F, G und H einen deutlich zu den anderen Chargen verschiedenen Parameter, der sehr wahrscheinlich mit dem niedrigeren Anteil an Blüten im Extraktionsgut

zusammenhängt. Das Zerkleinern des Extraktionsguts bewirkt hierbei anscheinend einen anderen, reproduzierbaren Zellaufschluss, welcher folglich einen anderen Kapazitätsfaktor zur Folge hat. Bei gleicher Vorbehandlung und einer Sichtkontrolle zur Ermittlung des Blütenanteils in jeder Charge, muss also lediglich der Totalgehalt gemessen werden. Der Kapazitätsfaktor kann dann als konstant angenommen werden (Sixt & Strube 2018b).

Mittels dieser Daten werden die einzelnen Perkolationen der verschiedenen Chargen simulieren, was in unten stehender Abbildung gezeigt ist. Darin ist der Kapazitätsfaktor konstant 0,115 für die Chargen A bis E sowie I und 0,021 für die Chargen F, G und H. Außer dem individuellen Totalgehalt der jeweiligen Charge wird kein weiterer Wert in der Simulation verändert (Sixt & Strube 2018b).

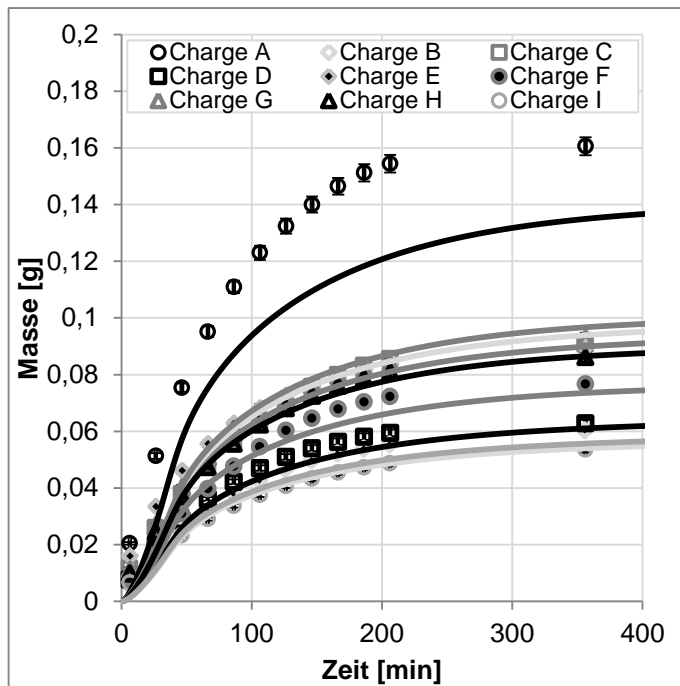


Abbildung 48: Simulation der Perkolation der einzelnen Weißdornchargen (Sixt & Strube 2018b).

der Fall war. Die übrigen Chargen haben maximale Abweichungen von + 5 % bzw. - 4 % (Sixt & Strube 2018b).

Tabelle 10: Übersicht über die Simulationsergebnisse der Weißdornchargen (Sixt & Strube 2018b).

Bezeichnung	Masse Experiment [g]	Masse Simulation [g]	Differenz [g]	Abweichung
A	0,135	0,161	-0,026	- 16%
B	0,054	0,060	-0,006	- 10%
C	0,090	0,091	-0,001	- 1%
D	0,061	0,063	-0,002	- 3%
E	0,094	0,090	0,004	5%
F	0,074	0,077	-0,003	- 4%
G	0,097	0,093	0,004	4%
H	0,087	0,086	0,000	0%
I (Referenz)	0,056	0,054	0,002	3%

Die Untersuchung einzelner Weißdornchargen zeigte starke Schwankungen des Hyperosidgehalts. Dennoch konnte das Gleichgewicht einheitlich über alle Chargen beschrieben werden. Mittels dieser Datenbasis muss lediglich der Totalgehalt einer neuen Charge gemessen werden und eine prädiktive Simulation ist möglich. Zusätzlich kann der makroskopisch bestimmte Kapazitätsfaktor mit komplexen Matrix-IR-Spektren des pulverisierten Pflanzenmaterials korreliert werden. Diese Fingerprintspektren, die als Dreifachbestimmung bestimmt werden, sind in Abbildung 49 links dargestellt. Eine Hauptkomponentenanalyse (PCA) der zweiten Ableitung dieser Spektren zeigt eine ausgeprägte Clusterbildung der verschiedenen Chargen, wie in Abbildung 49 rechts dargestellt ist. Die Chargen F, G und H mit dem geringeren Blütenanteil sind deutlich von den Partien mit hohem Blütenanteil

Die Abweichungen zwischen Simulation und Experiment bezogen auf die experimentell bestimmte Gesamtmasse an Hyperosid, sind in Tabelle 10 aufgelistet. Die Simulationen der Chargen A und B werden um 16 % bzw. um 10 % unterschätzt. Bei diesen beiden Chargen war wahrscheinlich die mittlere Partikelgröße kleiner als angenommen, womit die Diffusion in der Simulation stärker limitiert wird, als dies beim Experiment

getrennt. Daher kann die Eingruppierung des Pflanzenmaterials *a-priori* durch Spektroskopie durchgeführt werden, wodurch sich der Aufwand der Parameterbestimmung nochmals einschränken lässt (Sixt & Strube 2018b).

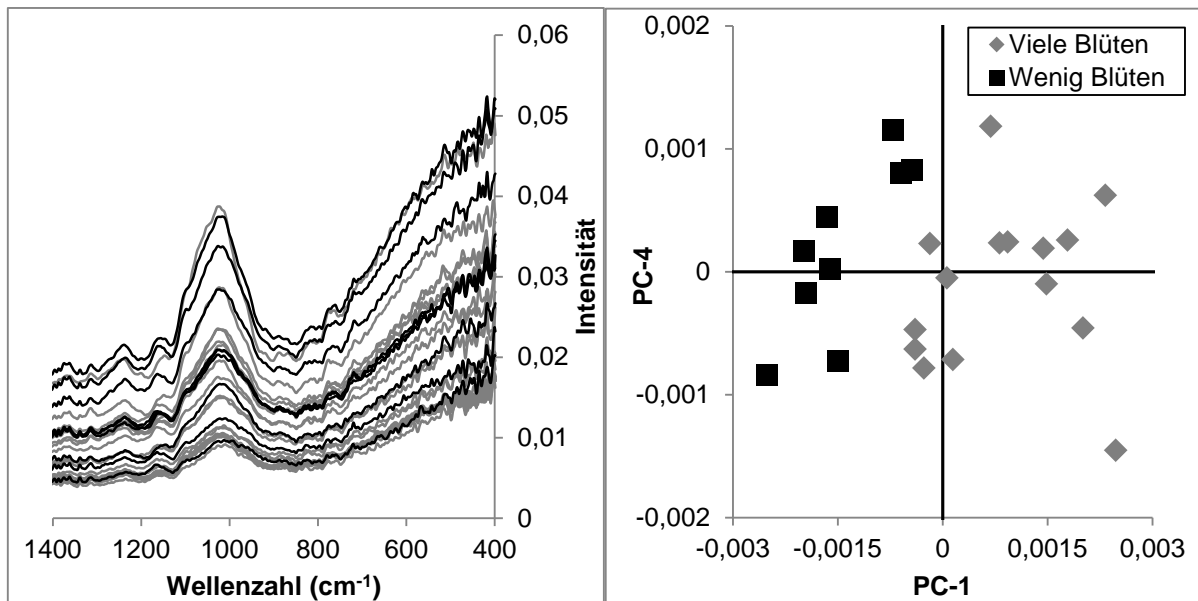


Abbildung 49: links: Fingerprint IR Spektren der Weißdornchancen, grau: viele Blüten, schwarz: wenig Blüten, rechts: PCA der Spektren (Sixt & Strube 2018b).

4.6 Verfahrensentwicklung zur Extraktion und Aufreinigung von Artemisinin aus Einjährigem Beifuß (*Artemisia annua* L.)

Das Malariamedikament Artemisinin aus Einjährigem Beifuß (*Artemisia annua* L.) stellt in vorliegender Arbeit das Modellsystem für die Isolierung eines pharmazeutischen Wirkstoffs aus einer Pflanze dar. Nach der Extraktion und Lösungsmittelrückgewinnung erfolgt eine systematische Aufreinigung über die Schritte Fällung, Flüssig-Flüssig Extraktion, Chromatographie und Kristallisation bis hin zur reinen Substanz, wie in Abbildung 50 verdeutlicht.

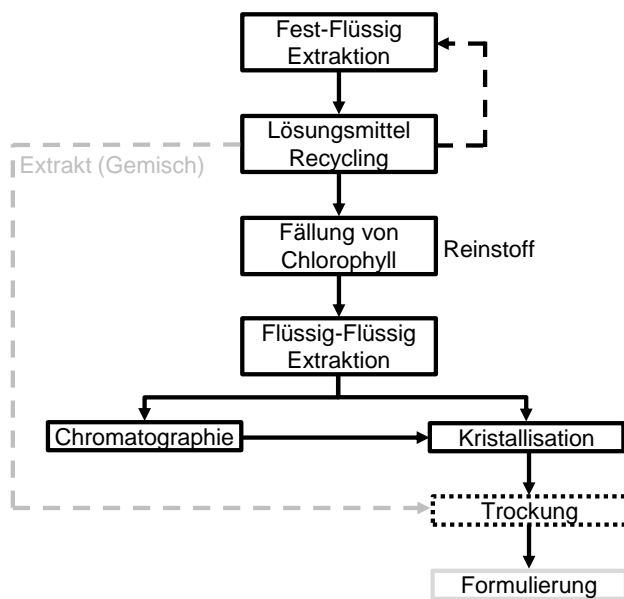


Abbildung 50: Prozessvarianten bei der Gewinnung von pflanzlichen Inhaltsstoffen, Pfad Reinstoff.

Nachfolgend wird der methodische Ansatz zur Extraktion und Aufreinigung näher erläutert. Bei der Extraktion wird das lösungsmittelbasierte Verfahren mit der Heißwasserextraktion verglichen. Die Auswahl der Aufreinigungsschritte erfolgt im Labormaßstab anhand von realem, komplexem Feedgemisch (Feedcharakterisierung). Für die detaillierte Auslegung einzelner Grundoperationen in einer Pilotierungsstudie werden sowohl

Versuche mit Reinstoff als auch mit Extrakt durchgeführt. Die abschließende Wirtschaftlichkeitsbetrachtung umfasst die drei Varianten Referenzprozess, Laborstudie und Pilotmaßstab und ermöglicht die kritische Bewertung der Methodik, welche hinter dem Prozessentwurf steht. Im optimalen Fall wäre bereits die Laborstudie so aussagekräftig, dass sich sowohl die Durchführbarkeit des Verfahrens, als auch die Kostenstruktur bestätigen lassen. Dies ist besonders entscheidend für die Umsetzung des gesamten Projekts, da zu Beginn richtungsweisende Entscheidungen trotz geringer Datenlage getroffen werden müssen. Fehlentscheidungen führen im weiteren Projektverlauf unweigerlich zu kostspieligen Änderungen, da beispielsweise bereits bestellte Apparate im schlimmsten Fall gar nicht genutzt werden können oder aufwendig umgerüstet werden müssen. Dieser Zusammenhang ist in Abbildung 51 dargestellt. Der

eingerahmte Bereich ist hierbei der kritische Planungsgrad, der in dieser Studie abgedeckt werden soll.

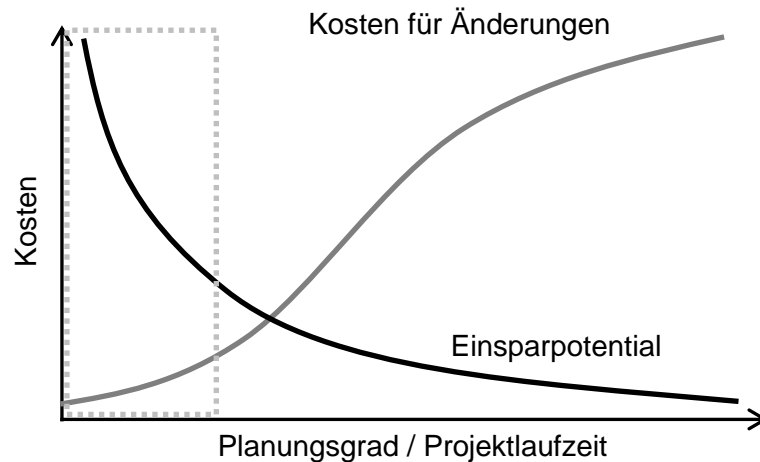


Abbildung 51: Conceptual Process Design nach (Dimian et al. 2014).

Die Halbsynthese von Artemisinin aus Artemisininsäure (Seeberger et al. 2011), welche ebenfalls extrahiert werden kann, wird hier nicht betrachtet. Biotechnologische Wege um Artemisinin in modifizierten Zellen zu exprimieren (Lenihan et al. 2008), sind ebenfalls weder Gegenstand der Arbeit noch der Kostenrechnung.

4.6.1 Referenzprozess

Als Referenzprozess dient ein bereits patentiertes Verfahren zur Extraktion und Aufreinigung von Artemisinin (ElFeraly & ElSohly 1990; Kumar et al. 2004). Das Fließbild ist in Abbildung 52 dargestellt.

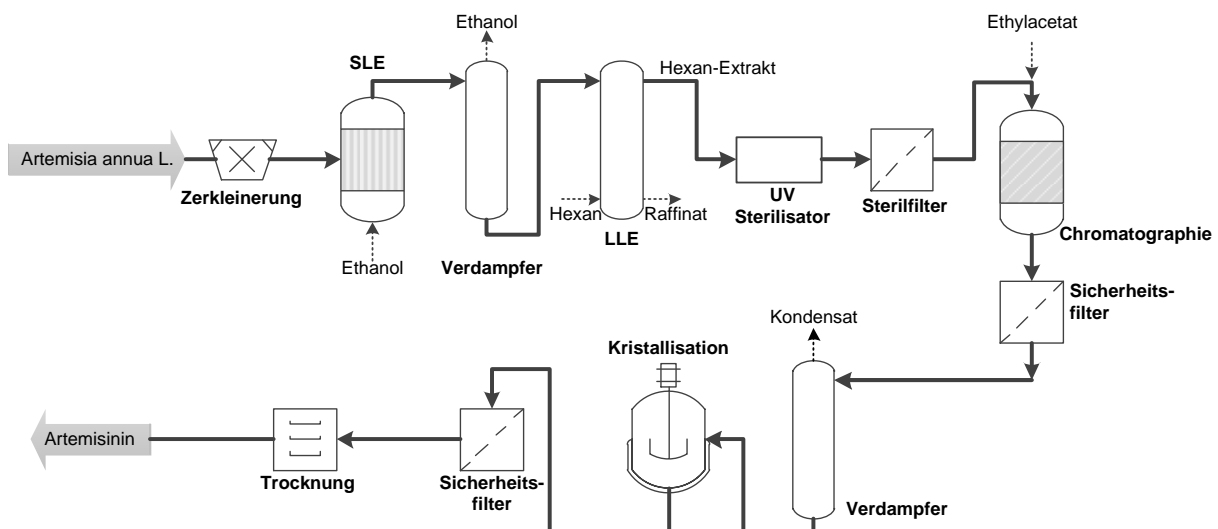


Abbildung 52: Schematisches Fließbild des Referenzprozesses.

Eine Menge von 1000 t/a der getrockneten Beifuß-Staude mit einem Gehalt an Artemisinin von 0,395 % (laut Literatur 0,01 % - 1,4 % (Christen & Veuthey 2001)) wird zunächst zerkleinert und mit Ethanol perkoliert. Der Extrakt wird über einen Fallfilmverdampfer eingeeengt und das Lösungsmittel zurückgewonnen. Im nächsten Schritt wird der eingeeengte Extrakt mit Hilfe einer Flüssig-Flüssig Extraktion aufkonzentriert und von einem Teil der NebenkompONENTEN befreit. Hierbei dient Hexan als Lösungsmittel. Anschließend wird das Artemisinin über eine Normalphasen-Säulenchromatographie mit einem Hexan-Ethylacetat-System aufgereinigt. Das Volumen der Artemisinin Fraktion aus der Chromatographie wird in einem Verdampfer reduziert und anschließend das Produkt durch Kristallisation gewonnen. Als letzten Prozessschritt wird das Artemisinin getrocknet. Der Gesamtprozess zeigt einen Verlust von etwa 41 %, wodurch jährlich 2935 kg reines Artemisinin gewonnen werden, was etwa 2 % des Weltbedarfs entspricht. Die Investitionskosten belaufen sich auf 5,74 Mill. €. Die jährlichen Betriebskosten betragen 8,4 Mill. €, was zu Herstellkosten von 2,87 €/g Artemisinin führt. Bei DocMorris kosten 12 Artemisinin-Filmtabletten zu je 40 mg 57,82 € (DocMorris 2017). Werden 50 % als Handelsmarge eingeplant und von den Restkosten sollen lediglich 10 % auf die Produktion entfallen, so lässt sich ein Herstellpreis von 6 €/g ermitteln.

4.6.2 Modellparameterbestimmung bei der konventionellen Extraktion

Zur modellbasierten Optimierung der Fest-Flüssig Extraktion muss zunächst ein geeignetes Lösungsmittel gefunden werden. Anschließend erfolgt die Bestimmung der beiden Modellparameter Totalgehalt und Phasengleichgewicht.

4.6.2.1 Lösungsmittelauswahl

Für eine optimale Prozessauslegung einer konventionellen Extraktion sollte ein Lösungsmittel gewählt werden, das eine hohe Kapazität bezüglich der Zielkomponente aufweist, günstig, sowie prozesstechnisch handhabbar ist. Zu diesem Zweck wurden Screeningversuche mit verschiedenen Lösungsmitteln bei Raumtemperatur durchgeführt. Das Ergebnis ist in Abbildung 53 dargestellt. Graue Balken zeigen Screeningergebnisse und schwarze Balken Literaturdaten. Bei den mit einem Stern versehenen Lösungsmitteln sind keine Literaturdaten vorhanden. In reinem Wasser ist bei Raumtemperatur praktisch kein Artemisinin löslich. Werden etwa 10 g/L des Tensids Tween® 80 (Polysorbat) zugesetzt, so erreicht das System

etwa 12 % Ausbeute bezogen auf das beste Lösungsmittel Hexan. Damit kann prinzipiell auf Wasser zur Extraktion zurückgegriffen werden. Der Einsatz von Tween® 80 ist jedoch mit zusätzlichen Kosten, einer erhöhten Viskosität des Lösungsmittels und zusätzlichem Aufwand, zur Zurückgewinnung des Tween® 80, verbunden. Für die weitere Prozessauslegung wird auf Aceton zurückgegriffen. Es erreicht zwar nur etwa 80 % der Ausbeute von Hexan, ist aber weitaus ungiftiger und weist einen um etwa 10 °C niedrigeren Siedepunkt auf (Sixt & Strube 2017b).

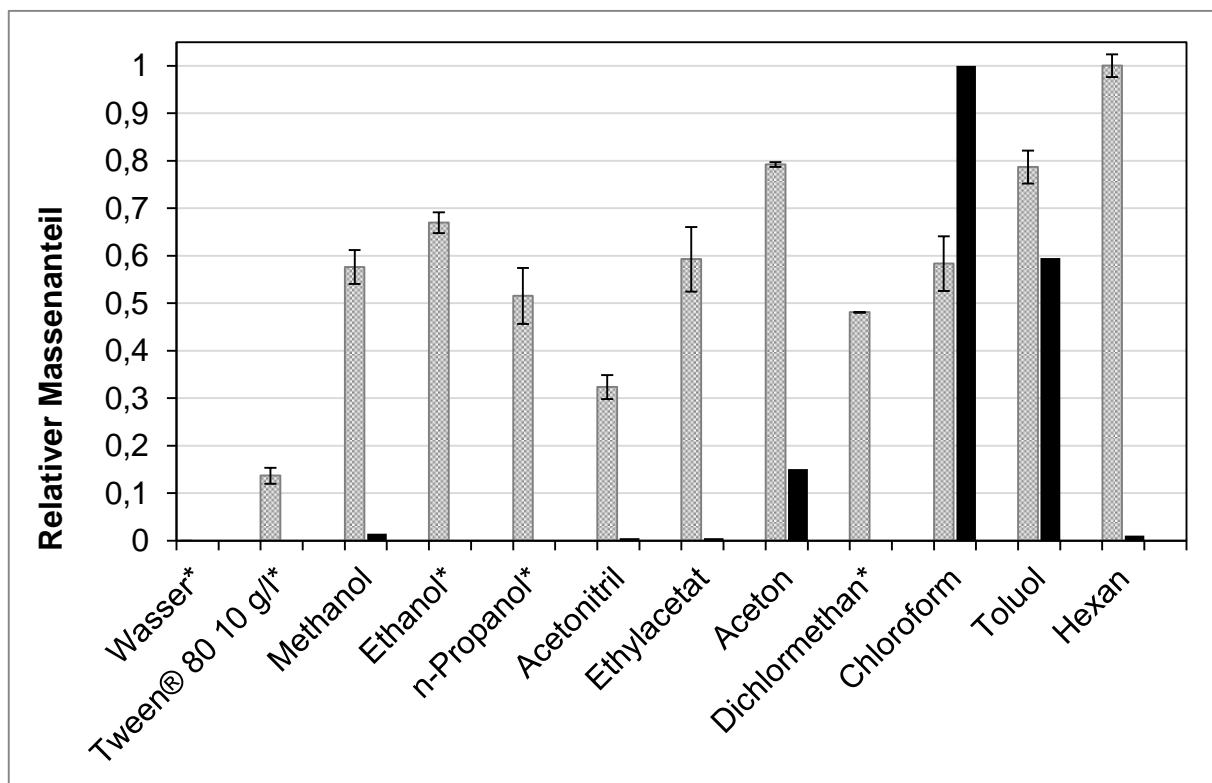


Abbildung 53: Löslichkeit von Artemisinin in verschiedenen organischen Lösungsmitteln und 10 g/l Tween® 80 in Wasser, graue Balken eigene Messungen, schwarze Balken Literaturdaten, * keine Literaturdaten vorhanden, nach (Sixt & Strube 2017b).

Beim Lösungsmittelscreening fällt vor allem auf, dass die Daten keiner offensichtlichen Systematik folgen. Aceton und Toluol weisen praktisch gleich hohe Löslichkeitseigenschaften auf, wobei jedoch Aceton deutlich polarer als Toluol ist. Bei den polar-protischen Alkoholen steigt die Löslichkeit von Methanol zum Ethanol hin an, was möglicherweise auf die längere, aliphatische Kohlenstoffkette zurückzuführen ist. Jedoch sinkt die Löslichkeit auf einen Wert unter dem von Methanol bei n-Propanol. Hier verschlechtert die länger werdende Kohlenstoffkette die Löslichkeit, was aber auch im Widerspruch zum völlig apolaren Hexan steht, welches die besten Löslichkeitswerte zeigt (Sixt & Strube 2017b). Die Literaturwerte beziehen sich auf den Reinstoff. Diese Daten liefern im Prinzip nur bei Toluol einen ersten Hinweis auf ein geeignetes Extraktionsmittel. Wie auch bereits bei anderen

Stoffsystemen aufgefallen ist, beeinflussen die NebenkompONENTEN im Extrakt die Löslichkeit des Artemisinin und damit die Lösungsmittelauswahl entscheidend, wodurch auch Stoffdatenmodelle wie z. B. COSMO-RS nur sehr unpräzise Vorhersagen liefern (Sixt et al. 2016; Koudous 2017). Selbst bei reinem Artemisinin weist COSMO-RS noch beträchtliche Abweichungen zu Löslichkeitsexperimenten auf (Lapkin et al. 2010).

4.6.2.2 Totalgehalt und Gleichgewicht

Der Totalgehalt an Artemisinin im betrachteten Pflanzenmaterial wird mittels Perkolation mit Aceton bestimmt. Dieser hat einen Wert von $0,395 \% \pm 0,014 \%$. In der Literatur werden Werte zwischen $0,01 \% - 1,4 \%$ beschrieben (Christen & Veuthey 2001). Das Gleichgewicht ist in Abbildung 54 dargestellt. Die schwarze Linie ist der maximal mögliche Totalgehalt.

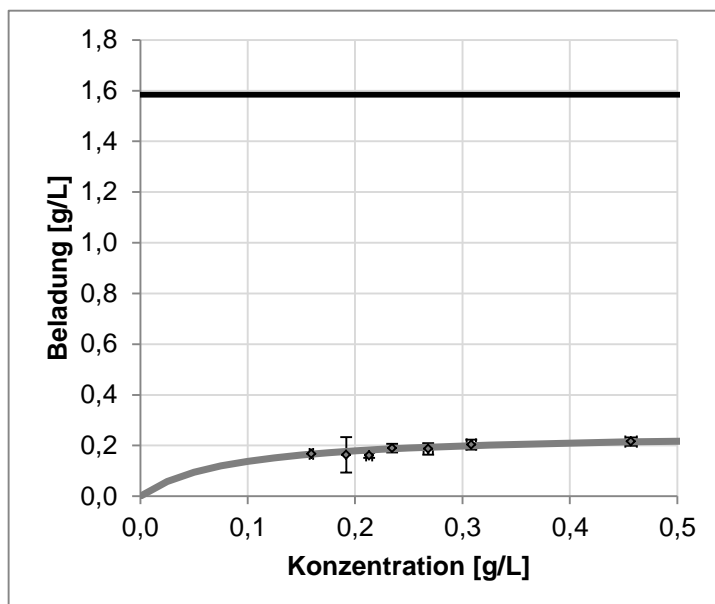


Abbildung 54: Gleichgewicht für das System Artemisinin-Beifuß-Aceton, schwarze Linie Totalgehalt (Sixt & Strube 2017b).

Es ist zu erkennen, dass bereits wenige Mazerationsstufen eine nahezu vollständige Extraktion ermöglichen. Der sehr flache Verlauf der Gleichgewichtskurve und die damit einhergehende, schwache Ausprägung der Gleichgewichtslimitierung bestätigen Aceton als geeignetes Lösungsmittel. Im umgekehrten Fall wären niedrige Fluidkonzentrationen bei gleichzeitig hoher Restbeladung zu beobachten.

Da Artemisinin ein hochpreisiges Produkt ist, wird trotz der geringen Gleichgewichtslimitierung auf eine Perkolation zurückgegriffen, um das Pflanzenmaterial möglichst vollständig auszulaugen. Zur mathematischen Modellierung wird eine Langmuir-Isotherme angenommen (Sixt & Strube 2017b).

4.6.3 Modellparameterbestimmung bei der Heißwasserextraktion

Wie auch bei der konventionellen Extraktion soll die Optimierung der PHWE durch das bereits gezeigte physiko-chemische Modell erfolgen.

Der wesentliche Parameter der Heißwasserextraktion ist die Zerfallskinetik. Diese wurde mit dem bereits geschilderten Kreislaufexperiment für verschiedene Temperaturen um den ausgewählten Betriebspunkt von 80 °C herum gemessen (siehe dazu Abbildung 15 auf Seite 49). Durch eine linearisierte Auftragung der Versuchsergebnisse und der Umrechnung der Zerfallskonstanten mit dem Schema aus Abschnitt 4.3.2, kann der thermische Zerfall simuliert werden, wie in Abbildung 55 dargestellt ist. Bei einer Temperatur von 60 °C tritt kein messbarer thermischer Zerfall auf, die Extraktionsgeschwindigkeit ist aber vergleichsweise langsam und der Prozess erreicht nicht die maximal mögliche Produktivität (Sixt & Strube 2017b).

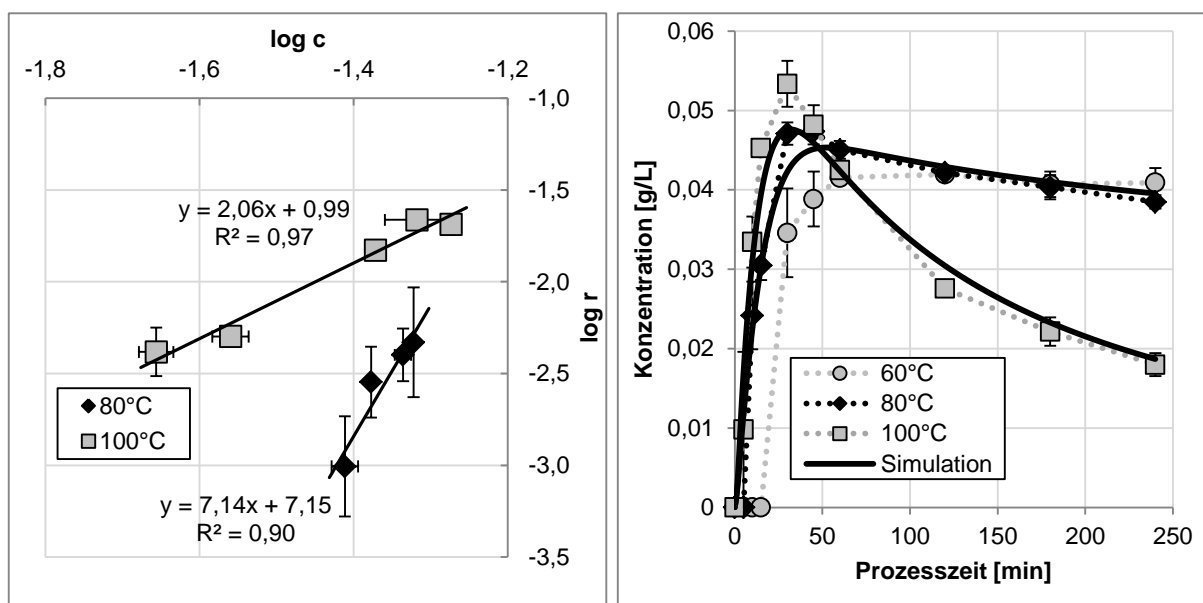


Abbildung 55: Links: Linearisierung der Zersetzungskinetik zur Modellparameterbestimmung. Rechts: Thermischer Zerfall von Artemisinin bei der Extraktion von Beifuß in Kreislaufführung und Simulation (Sixt & Strube 2017b).

4.6.4 Vergleich von Heißwasserextraktion und konventioneller Extraktion

Das Potential der Heißwasserextraktion zur Gewinnung von Artemisinin wurde bereits in Abschnitt 4.3.1 dargestellt. Hierbei erwies sich eine Temperatur von 80 °C als geeignet. Darüber hinaus kann Artemisinin mittels Aceton auf herkömmliche Weise extrahiert werden. Die Dielektrizitätskonstante von Aceton beträgt 20,7 (Dalton 2015), wohingegen Wasser bei 80 °C einen Wert von 60,4 aufweist. Dieser beträchtliche Unterschied macht es nicht möglich, eine geeignete Prozesstemperatur anhand der Dielektrizitätskonstante prädiktiv zu ermitteln. Im folgenden Abschnitt sollen weitere prozesstechnische Unterschiede beider Verfahren und die sich daraus ergebenden Konsequenzen näher betrachtet und diskutiert werden (Sixt & Strube 2017b).

Die Unterschiede von Heißwasserextraktion und konventioneller Extraktion sind in Abbildung 56 dargestellt.

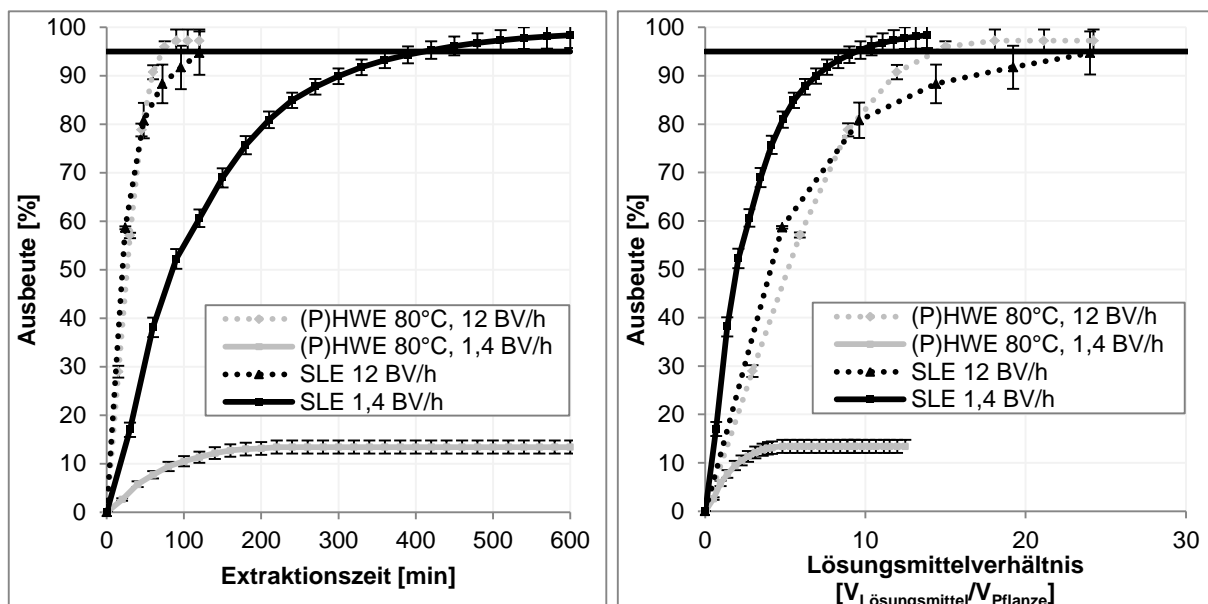


Abbildung 56: Gegenüberstellung von Heißwasserextraktion und konventioneller Extraktion, schwarze waagrechte Linie markiert 95 % Ausbeute (Sixt & Strube 2017b).

Auf der linken Seite ist sowohl eine PHWE als auch eine konventionelle Extraktion sowohl mit einer hohen, als auch mit einer niedrigen Flussrate über die Extraktionszeit aufgetragen. Durch die sehr schnelle Extraktionskinetik wird bei der PHWE eine Ausbeute von 95 % (horizontaler Balken) bereits nach nur 75 Minuten erreicht. Die gewöhnliche Perkolation liefert bei einem ähnlich hohem normiertem Fluss (etwa 12 BV/h) diese Ausbeute nach etwa 120 Minuten. Bei einer langsamen Flussrate (1,4 BV/h) erreicht die lösungsmittelbasierte Extraktion eine Ausbeute von 95 % nach etwa 400 Minuten. Nach dieser Zeit liegt bei der PHWE lediglich eine Ausbeute von 13 % vor. Durch die lange Verweilzeit des Extrakts in der Säule ist die thermische Belastung, die auf das Artemisinin einwirkt so hoch, dass die Ausbeute signifikant einbricht (Sixt & Strube 2017b). Auf der rechten Seite von Abbildung 56 sind dieselben Extraktionskurven über dem Lösungsmittelverhältnis aufgetragen. Die PHWE mit hoher Flussrate erreicht eine Ausbeute von 95 % bei einem Lösungsmittelverhältnis von 15:1 (Lösungsmittel : Pflanze), bei jedoch nur 75 Minuten Extraktionszeit, was einer Raum-Zeit-Ausbeute (STY) von ca. 0,62 g/Lh entspricht. Die vergleichbar schnell durchströmte Perkolation erreicht 95 % Ausbeute nach ca. 120 Minuten und einem Lösungsmittelverhältnis von etwa 24:1 (STY = 0,33 g/Lh). Dies entspricht der Erwartung, da zum einen keine Gleichgewichtslimitierung vorliegt, zum anderen der Wirkstoff in den Drüsenhaaren

auf der Blattoberseite lokalisiert ist (Duke et al. 1994). Somit tritt keine Diffusionslimitierung ein und eine kurze Verweilzeit ist ausreichend. Wird die lösungsmittelbasierte Extraktion langsam durchflossen, so werden 95 % Ausbeute bei einem Lösungsmittelverhältnis von 10:1 erreicht, bei einer Verweilzeit von etwa 400 Minuten ($STY = 0,1 \text{ g/Lh}$). Die langsam durchströmte PHWE erreicht hier wegen der hohen Verweilzeit und damit einhergehenden thermischen Belastung nur ca. 13 % Ausbeute (Sixt & Strube 2017b).

Beide Verfahren sind bei entsprechend hohem Lösungsmiteleinsatz sehr produktiv. Die lösungsmittelbasierte Extraktion bietet die Möglichkeit einer höheren Konzentration im Extrakt. Hierbei muss aber eine hohe Extraktionszeit in Kauf genommen werden. Bei der PHWE würde diese Betriebsweise zur Zerstörung des Artemisinins führen, weswegen hier immer mit möglichst hohem Fluss gearbeitet werden muss. Die PHWE bei 80°C stellt laut Definition keine Heißwasserextraktion mehr dar, für die prozesstechnische Umsetzung spielt dies jedoch keine Rolle. Zudem kann der Prozess bei diesen Bedingungen drucklos durchgeführt werden. Darüber hinaus wird die geringe thermische Stabilität von Artemisinin auch in der Literatur beschrieben (Tu 2017) und passt daher zu den hier gewonnen Erkenntnissen (Sixt & Strube 2017b).

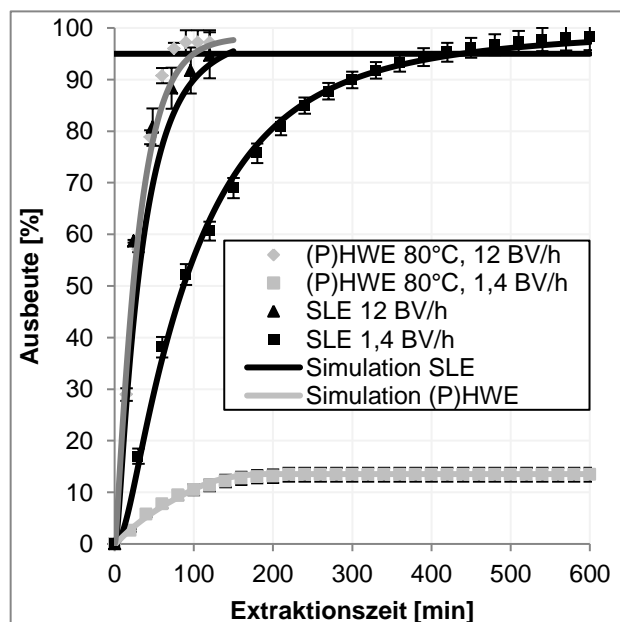


Abbildung 57: Versuchsdaten und Simulation von Heißwasserextraktion und konventioneller Extraktion, schwarze waagrechte Linie markiert 95 % Ausbeute (Sixt & Strube 2017b).

Die gezeigte Gegenüberstellung stellt im Prinzip nur die jeweiligen Extrema der Prozessführung (sehr hoher Fluss, sehr niedriger Fluss) dar. Ein optimal gestalteter Prozess befindet sich im Bereich dazwischen und ist experimentell nur mit einem relativ hohen Aufwand zu ermitteln. Da jedoch die jeweiligen Extraktionsmodelle für PHWE und die konventionelle Extraktion diese Grenzfälle prädiktiv wiedergeben können (Abbildung 57), ist eine modellbasierte Optimierung beider Verfahren möglich (Sixt & Strube 2017b).

4.6.5 Laborstudie zur Aufreinigung des Extrakts

Die Aufreinigungsstrategie wird anhand des bei der konventionellen Prozessführung entstehenden Extrakts entwickelt. Die Extraktion erfolgt dabei mit niedrigem Fluss zu Gunsten einer höheren Wirkstoffkonzentration. Durch ein molekülbasiertes, systematisches Vorgehen ist es anzustreben, mit möglichst wenig experimentellem Aufwand frühzeitig einen optimalen Prozess zu entwickeln und abzuschätzen, ob ein industrielles Verfahren wirtschaftlich und technologisch umsetzbar wäre. Der Prozess wird auf der Grundlage einer reinen Machbarkeitsstudie ausgewählt und entwickelt. Nachfolgend wird überprüft, in wie weit sich die Heißwasserextraktion in eine bereits bestehende Prozesskette integrieren lässt.

Das Grundschema des Prozesses hat sich bereits in vorherigen Arbeiten im Bereich der Pflanzenextraktion bewährt (Sixt et al. 2016; Koudous 2017). Nachstehend wird überprüft, ob dieser Prozess auf andere Stoffsysteme übertragbar ist.

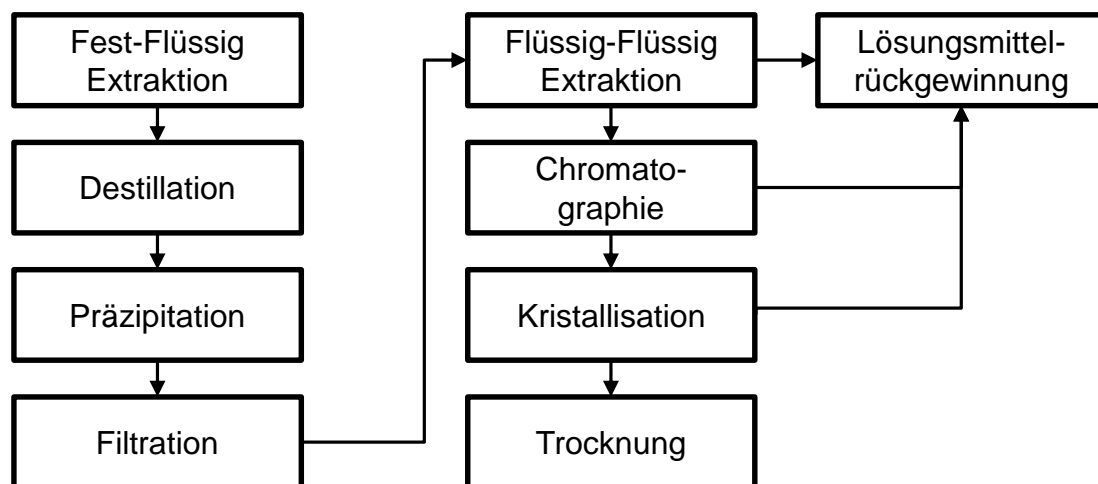


Abbildung 58: Auswahl einzelner Prozessschritte zur Gewinnung von Artemisinin.

Im ersten Schritt wird der Flüssigextrakt gewonnen. Dieser wird durch Verdampfung eingedickt und das Lösungsmittel dabei recycelt. Es folgt eine Anti-Solvent Präzipitation von Chlorophyll durch Zugabe von Wasser. Nachdem Partikel und ausgefallenes Chlorophyll durch Filtration entfernt wurden, kommen eine Reihe von Flüssig-Flüssig Extraktionen zum Einsatz, um den Extrakt weiter aufzukonzentrieren und Nebenkomponenten abzureichern. Die finale Reinheit wird durch eine Chromatographie, gefolgt von einer Kristallisation erzielt. Durch Trocknung wird der gewonnene Feststoff lagerfähig gemacht.

4.6.5.1 Destillation und Anti-Solvent Präzipitation

Zur Konzentrationssteigerung und Lösungsmittelrückgewinnung wird der acetonhaltige Extrakt mittels einer einstufigen Destillation bei 300 mbar und 40 °C um ca. 90 Vol.-% eingedampft. Das Artemisinin bleibt dabei im Sumpf in gelöster Form zurück.

Da Chlorophyll nicht wasserlöslich ist, wird eine Anti-Solvent Präzipitation mit Wasser als Verdrängungsmittel durchgeführt. Durch Laborversuche hat sich ein Verhältnis zwischen Wasser und eingedampften Extrakt von 1:1 ergeben. Das Wasser wird dem Extrakt kontinuierlich innerhalb von einer Stunde unter langsamen Rühren hinzugegeben. Dadurch entstehen große Aggregate, die gut abfiltriert werden können. Wird das Wasser schlagartig hinzugegeben, so entstehen sehr kleine Partikel die sich nur durch eine aufwändige und kostenintensive Zentrifugation abtrennen lassen. Der Vergleich ist in Abbildung 59 dargestellt.

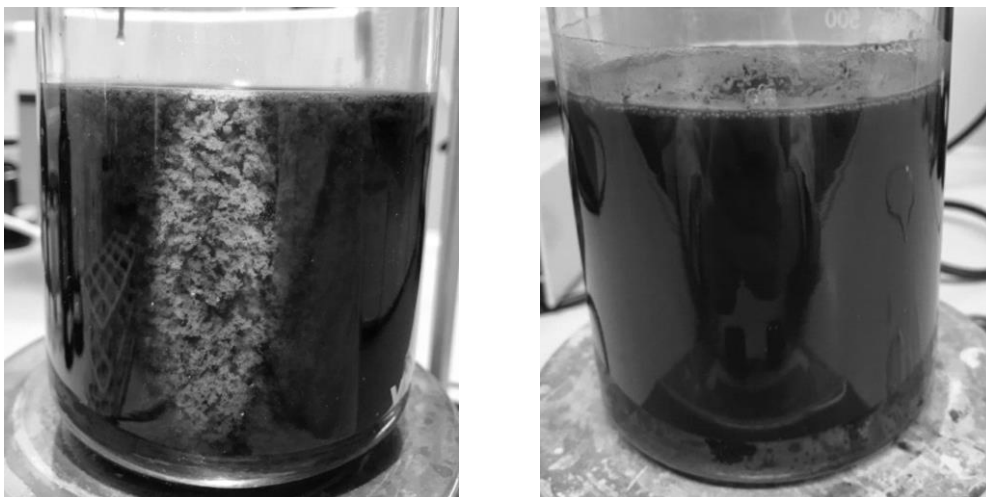


Abbildung 59: Chlorophyll-Aggregate (Wasserzugabe links: 1 Std, rechts: schlagartig).

Beide Verfahrensschritte entfallen bei einer Prozessalternative mit Heißwasserextraktion. Bei Wasser wäre eine Rückführung unwirtschaftlich und Chlorophyll wird bei der Heißwasserextraktion nicht mitextrahiert. Der bei der PHWE entstehende Extrakt wird lediglich filtriert.

4.6.5.2 Flüssig-Flüssig Extraktion

Um weitere Nebenkomponten im Extrakt zu entfernen und das Artemisinin aufzukonzentrieren, findet eine Flüssig-Flüssig Extraktion Anwendung. Durch das Abtrennen von Nebenkomponten soll die nachgeschaltete Chromatographie entlastet werden, da das Adsorbens nicht mit diesen beladen wird. Für eine optimale Prozessführung ist die korrekte Wahl des Lösungsmittels entscheidend. Daher wird

ein Lösungsmittelscreening mit dem Extrakt nach der Anti-Solvent Präzipitation durchgeführt. Schon beim Lösungsmittelscreening für die Fest-Flüssig Extraktion zeigten die organischen Lösungsmittel Hexan, Heptan, Cyclohexan, Toluol, Dichlormethan und Ethylacetat gute Ergebnisse. Diese Lösungsmittel werden auf ihren möglichen Einsatz in der Flüssig-Flüssig Extraktion hin untersucht. Die Verteilungskoeffizienten sind in Abbildung 60 dargestellt.

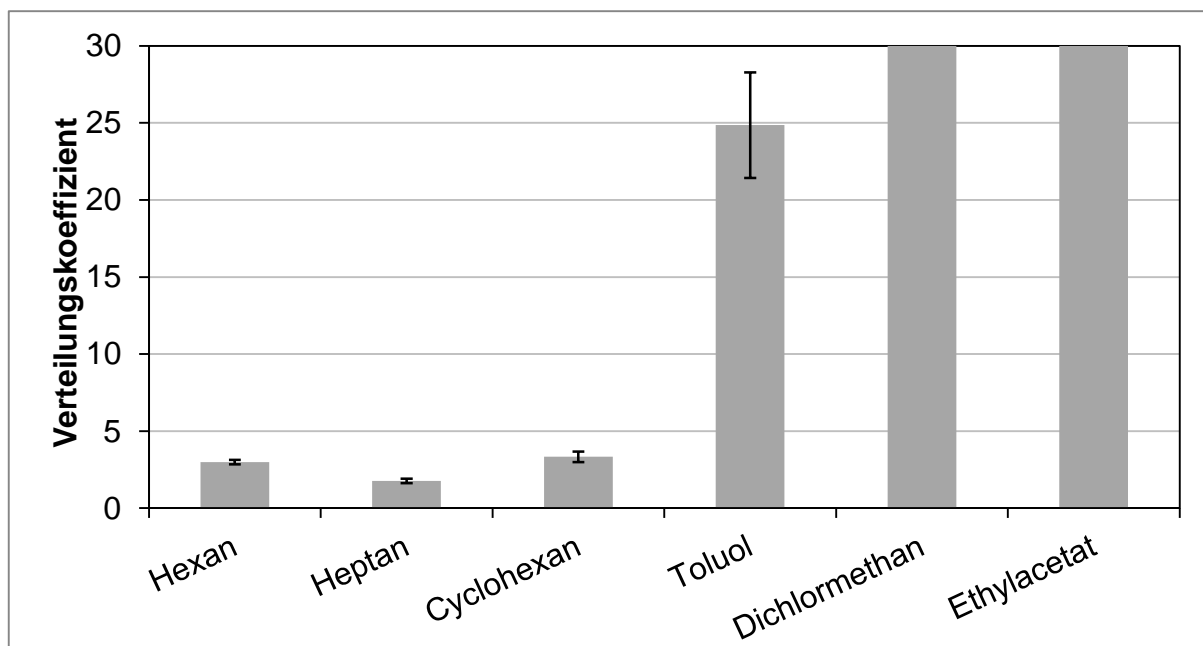


Abbildung 60: Lösungsmittelscreening für die Flüssig-Flüssig Extraktion.

Die Lösungsmittel Hexan, Heptan und Cyclohexan weisen einen relativen kleinen Verteilungskoeffizienten von etwa 3-4 auf. Daraus folgt ein unerwünschter, hoher Verbleib von Artemisinin im Raffinat, wodurch eine hohe Anzahl an Trennstufen in der Extraktion realisiert werden muss. Die Lösungsmittel Toluol, Dichlormethan sowie Ethylacetat zeigen sehr hohe Verteilungskoeffizienten (> 25). Im Falle von Dichlormethan und Ethylacetat konnte mit der etablierten HPLC-Analytik und den für das Screening eingesetzten Mengen kein Artemisinin in der Raffinatphase mehr detektiert werden. Aufgrund dessen, dass Dichlormethan gesundheitsschädlich ist und Ethylacetat im betrachteten System nur eine relativ kleine Mischungslücke aufweist, wodurch nur eine geringe Konzentrationssteigerung möglich ist, wird für die Prozessentwicklung in dieser Arbeit mit Toluol extrahiert. Toluol weist eine große Mischungslücke auf, wodurch eine starke Aufkonzentrierung mit wenig Lösungsmittel möglich ist. In der nachstehenden Abbildung 61 sind die Mischungslücken von Toluol und Ethylacetat dargestellt.

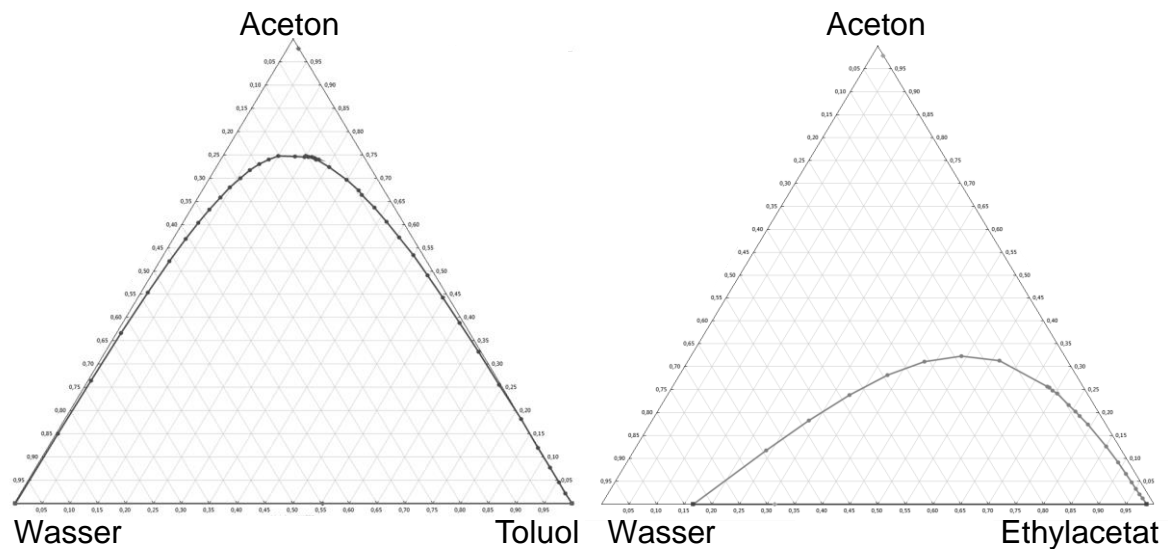


Abbildung 61: Darstellung der Mischungslücken von Toluol und Ethylacetat bei Raumtemperatur.

Um das für den Prozess optimale Verhältnis zwischen dem Lösungsmittel und dem Ausgangsextrakt zu finden, wird ein weiteres Screening mit den Phasenverhältnissen 1:2, 1:4, 1:8 und 1:16 durchgeführt. Das nachfolgend eingesetzte Phasenverhältnis von 1:8 weist die größte Wiederfindungsrate des Artemisinins und eine robuste Phasentrennung auf. In Abbildung 62 sind die Chromatogramme für die erste Flüssig-Flüssig Extraktion dargestellt. Zur besseren Visualisierung sind die einzelnen Chromatogramme auf der Ordinate verschoben.

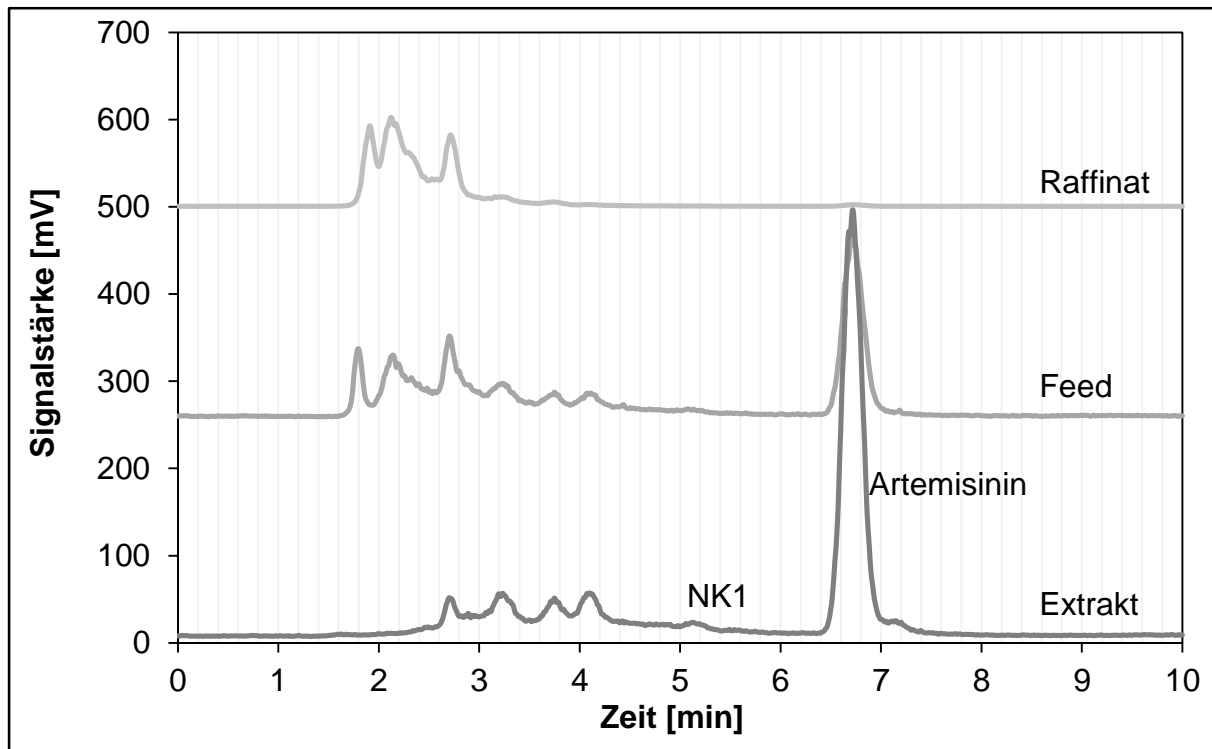


Abbildung 62: Chromatogramme der LLE mit Toluol.

Das mittlere Chromatogramm zeigt den zu extrahierenden Ausgangsextrakt aus der Anti-Solvent Präzipitation. Der Peak bei einer Retentionszeit von ca. 6,6 min ist Artemisinin. Die kleinen Peaks im Bereich von 1,5 min bis 5 min sind Nebenkompenten. Das Lösungsmittel wird vom ELSD nicht detektiert. Durch den in der Extraktphase deutlich ausgeprägten Artemisininpeak ist zu erkennen, dass der Zielstoff um einen Faktor 3 bis 4 aufkonzentriert wird, wobei die Nebenkompenten sich in der Extrakt- sowie Raffinatphase verteilen. Die beiden ersten Komponenten im Chromatogramm verbleiben praktisch vollständig im Raffinat. Die dem Artemisinin am nächsten liegende Komponente (NK1) bei einer Retentionszeit von ca. 4,1 min weist einen Trennfaktor von etwa 10 auf. Durch diesen Verfahrensschritt kann das Artemisinin durch ein kleines Extraktionsverhältnis sehr stark aufkonzentriert und um 40 % aufgereinigt werden.

Anschließend folgt eine zweite Flüssig-Flüssig Extraktion, um die im ersten Prozessschritt mitextrahierten Nebenkompenten zu entfernen. Hierbei wird eine einstufige Wäsche mit einer 5 %-igen Natriumcarbonat-Lösung (Na_2CO_3) durchgeführt, welche sich bereits in einem anderen Prozessentwurf bewährt hat (Sixt et al. 2016; Koudous 2017). Die Chromatogramme sind in Abbildung 63 dargestellt.

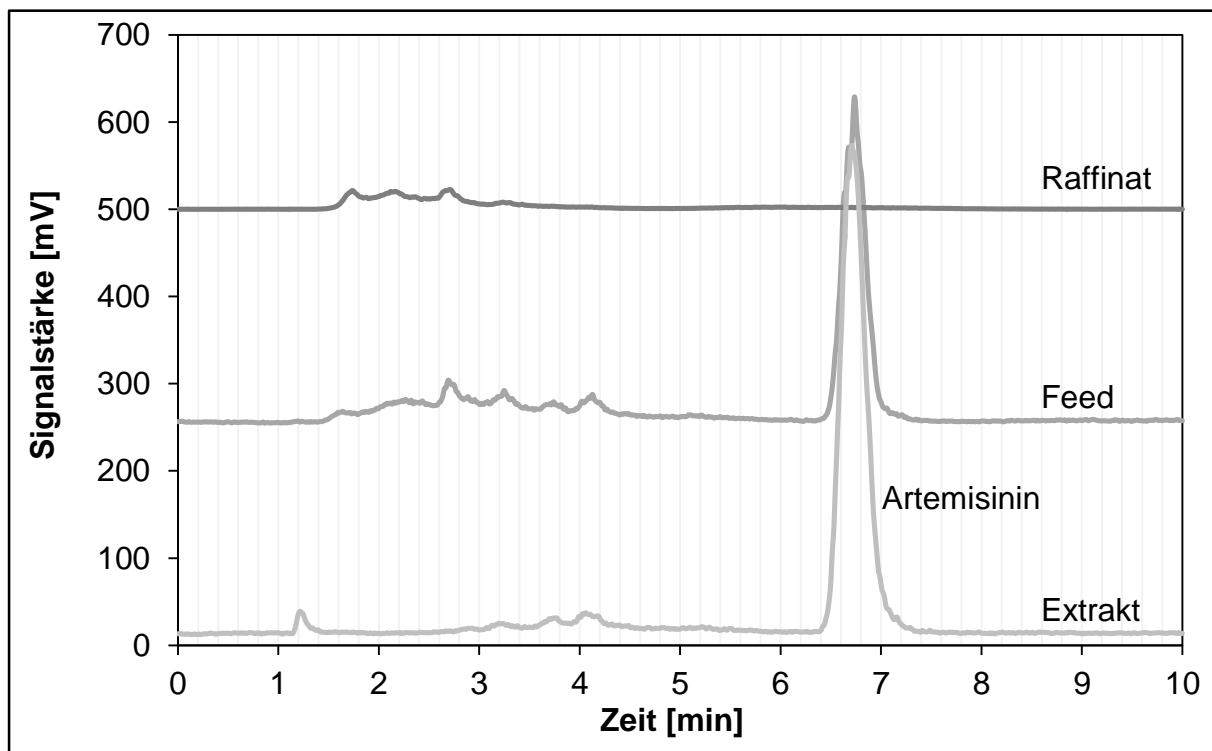


Abbildung 63: Chromatogramme der LLE mit Natriumcarbonat-Lösung.

Bereits im Zuge der ersten Extraktion mit Toluol konnten einige Nebenkomponten entfernt werden. Aus der geringen Retentionszeit der verbleibenden Nebenkomponten auf der Umkehr-Phase kann angenommen werden, dass die Nebenkomponten einen mittelpolaren Charakter aufweisen. Um das Verteilungsgleichgewicht der Nebenkomponten auf die Seite der wässrigen Waschlösung zu verschieben, können diese mit Hilfe von Natriumcarbonat protoniert oder deprotoniert werden. Daraus resultiert eine weitere Aufreinigung um 35 % ohne Ausbeuteverlust. Auch für diese Extraktion wird ein Screening zur Ermittlung des optimalen Extraktionsverhältnisses durchgeführt. Ein Verhältnis zwischen eingesetztem Feed und Waschlösung von 1:2 liefert die besten Ergebnisse bezüglich Reinheit und Phasentrennverhalten.

Wird der Extrakt aus der Heißwasserextraktion verwendet, so resultieren die Chromatogramme aus Abbildung 64 und Abbildung 65. Da hier kein Aceton im Extrakt vorhanden ist, könnte auch mit Ethylacetat extrahiert werden. Zur besseren Vergleichbarkeit wird dieser Prozessschritt allerdings auch mit Toluol durchgeführt.

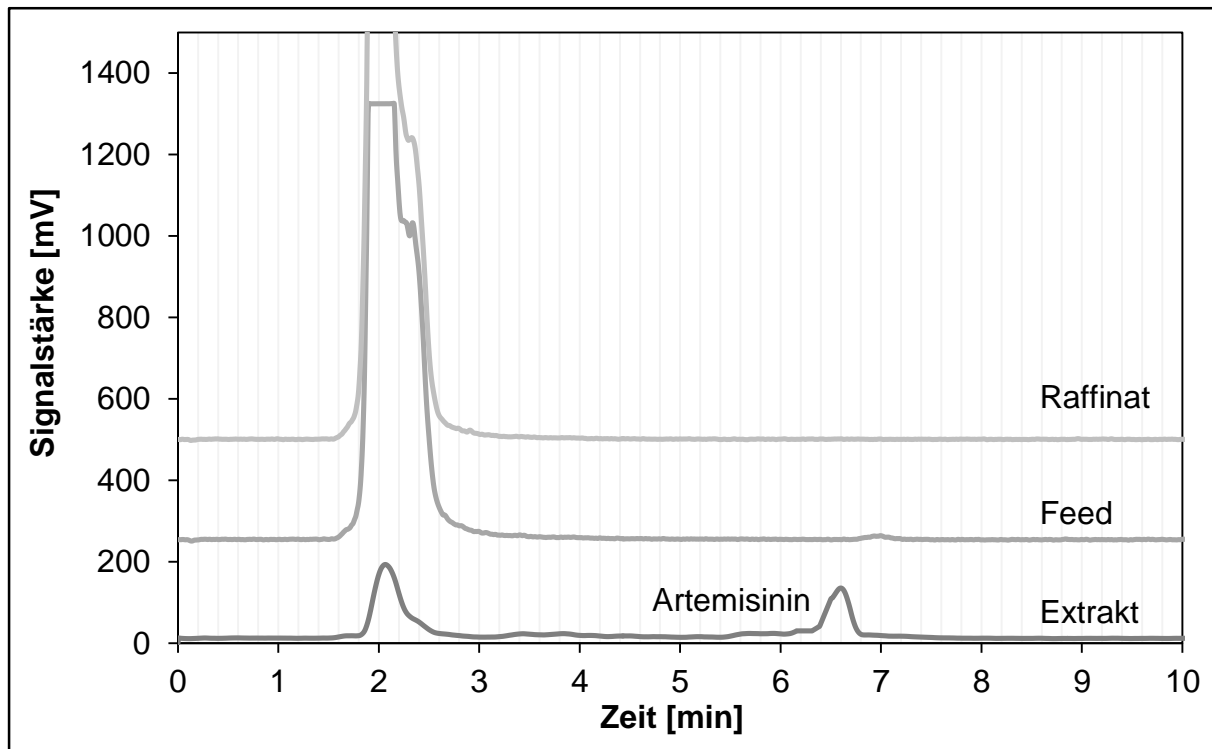


Abbildung 64: Chromatogramme der LLE mit Toluol mit Extrakt aus der PHWE.

Im Gegensatz zur Fest-Flüssig Extraktion mit Aceton, besitzt das Chromatogramm des Heißwasserextrakts einen ausgeprägten Peak bei ca. 2 min. Ebenso wird die sehr geringe Konzentration des Artemisinin im Feed deutlich. Bei der Extraktion mit Toluol im Phasenverhältnis 1:8 wird das Artemisinin stark aufkonzentriert und nur ein kleiner Anteil der Nebenkomponten mit extrahiert. Diese Nebenkomponten können ebenso mittels einer Wäsche mit einer Natriumcarbonatlösung fast vollständig entfernt werden, ohne jeglichen Verlust von Artemisinin.

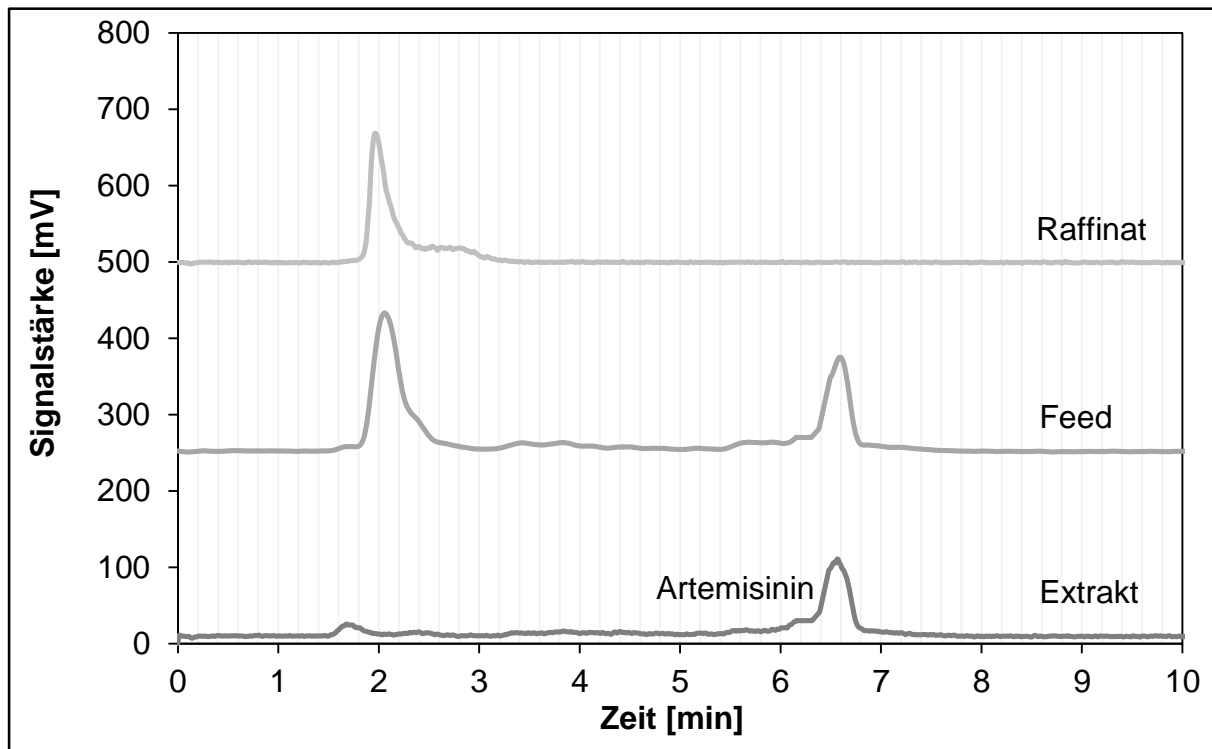


Abbildung 65: Chromatogramme der LLE mit Natriumcarbonat-Lösung mit Extrakt aus der PHWE.

Sowohl für das konventionell hergestellte, als auch das durch Heißwasserextraktion gewonnene Extrakt, bietet die Flüssig-Flüssig Extraktion ein hohes Potential zur Aufreinigung und Anreicherung des Artemisinins. Beim Transfer vom konventionellen Extrakt hin zum Heißwasserextrakt müssen nach den Erkenntnissen des Screenings keine Betriebsparameter angepasst werden. Dadurch, dass jedoch deutlich mehr Extrakt bei der Heißwasserextraktion vorliegt (vergleiche Abschnitt 4.6.4 auf Seite 104), muss ein entsprechender Apparat (Kolonnen oder Mischer-Abscheider) größer dimensioniert sein, bzw. der Extrakt durch Verdampfung eingengt werden. Generell zeigt sich, dass der konventionelle Extrakt ein deutlich komplexeres Nebekomponentenspektrum aufweist, wohingegen die Nebekomponenten beim Heißwasserextrakt in einem deutlich ausgeprägten Peak akkumulieren. Dies kann mit dem hohen Wärmeeintrag bei der Heißwasserextraktion verbunden sein, durch den die Nebekomponenten zersetzt werden bzw. auch eine Polymerisation stattfinden kann, was den großen entstehenden Peak erklären würde. Des Weiteren ist es möglich, dass bei der Heißwasserextraktion Substanzen extrahiert werden, die bei der Perkolation mit Aceton in der Pflanzenmatrix verbleiben und deshalb im Chromatogramm des entsprechenden Extrakts nicht vorhanden sind.

Die oben dargestellten Platten sind aus Normalphasenmaterial. Hierbei ist zu erkennen, dass sich die Extraktkomponenten praktisch nicht voneinander trennen. Bei der Umkehrphase liegt die beste Selektivität bei einem Gemisch aus 60 % Aceton und 40 % Isopropanol vor, da einzelne Banden vor und nach der Artemisinin-Bande erkennbar sind. Die R_f -Werte, welche sich aus der Länge zwischen dem Startpunkt und der Bande geteilt durch die Länge zwischen dem Startpunkt und der Laufmittelfront ergeben, sind 0,83 für die Bande oberhalb des Artemisinins, 0,78 für Artemisinin und 0,73 für die Bande unterhalb des Artemisinins. Werden die R_f -Werte durcheinander geteilt, so resultieren daraus die Trennfaktoren (Yamazen Corporation 2017). Diese ergeben sich zu 1,06 für die Bande oberhalb von Artemisinin und 1,07 für die Bande darunter. Diese sehr kleinen Trennfaktoren stellen eine große Herausforderung für eine präparative Chromatographie dar, welche aber durch entsprechende Betriebsweisen, wie z. B. dem Peak-Recycling lösbar sind (Rathore & Velayudhan 2003). Der Prozess hat zudem den Vorzug von gut handhabbaren, günstigen und vor allem mit dem nachfolgenden Prozessschritt kompatiblen Lösungsmitteln.

4.6.5.4 Kristallisation

Zur finalen Aufreinigung und Formulierung wird eine Kristallisation eingesetzt. Aufgrund der geringen Mengen an Artemisinin ist die Prozessentwicklung über Laborversuche für diesen Prozessschritt nicht mehr möglich. Zudem sind Reinstoffversuche nicht Ziel dieser ersten Prozessauswahl. Da Artemisinin zu diesem Prozessschritt bereits in sehr reiner Form vorliegt, wird eine Löslichkeitskurve mit dem Stoffdatenmodell COSMO-RS berechnet. Dies dient zur theoretischen Auslegung einer Kühlungskristallisation und ist in Abbildung 67 dargestellt.

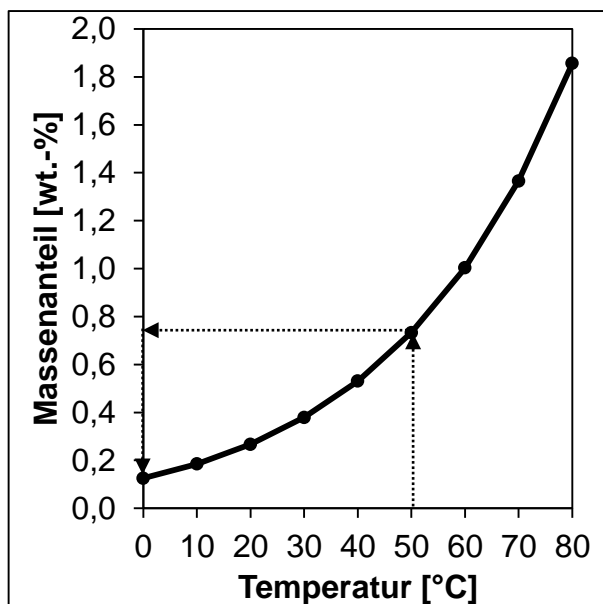


Abbildung 67: Berechnete Löslichkeitskurve von Artemisinin in Aceton und Isopropanol (60:40).

Die Löslichkeit von reinem Artemisinin beträgt bei einer Temperatur von 50 °C ca. 0,7 wt.-%. Beim Einsatz einer Kühlungskristallisation sinkt die Löslichkeit auf 0,1 wt.-% bei 0 °C, wodurch eine theoretische Ausbeute von ca. 85 % in einem einstufigen Prozess vorliegt. Es ist zu beachten, dass nur ein Temperaturbereich von 50 °C abwärts betrachtet werden kann, da Aceton bereits ab 56 °C siedet. Um eine höhere Ausbeute zu erreichen, wird dieser Kristallisationsprozess mehrstufig durchgeführt. Hierbei wird

angenommen, dass eine Ausbeute von 95 % erreicht werden kann.

4.6.6 Fließbild

Das Fließbild des skalierten Laborprozesses ist in Abbildung 68 dargestellt. Die Perkolation wird absatzweise betrieben, Verdampfung, Präzipitation, Flüssig-Flüssig Extraktion und die anschließende Aufkonzentrierung hingegen kontinuierlich. Die Chromatographie, Kristallisation und Trocknung erfolgen dann wieder im absatzweisen Betrieb.

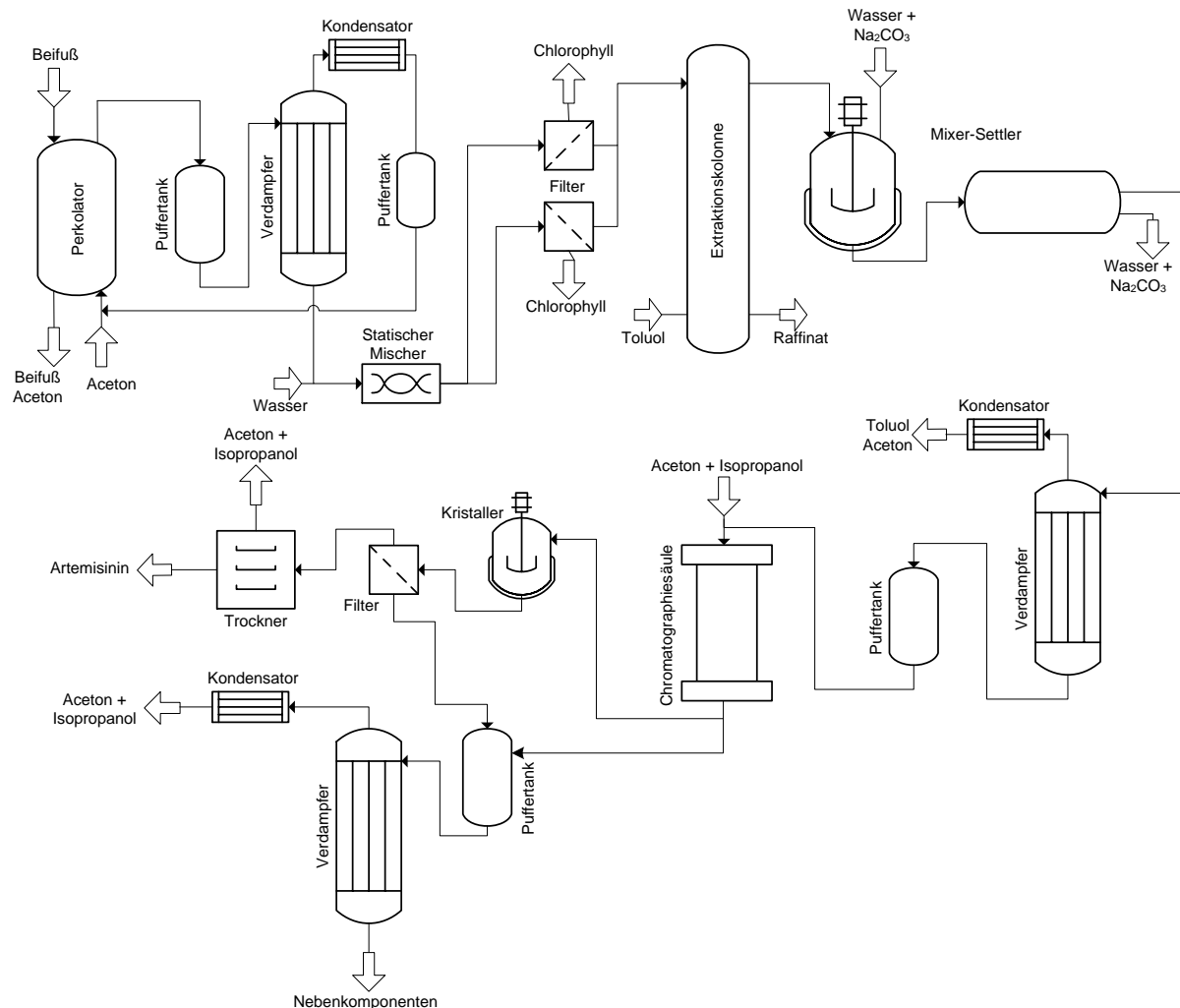


Abbildung 68: Fließbild des neu ausgelegten Laborprozesses.

4.6.7 Pilotierung

Um die Laborstudie zu validieren, wurde der Prozess in die Miniplant-Anlage am ITVP transferiert. Nachfolgend wird nur auf die wesentlichen Änderungen im Vergleich zum Laborprozess eingegangen.

Bei der ersten Flüssig-Flüssig Extraktion wird von Toluol auf das Lösungsmittel Butylacetat in einem Verhältnis von 1:3 gewechselt. Ausschlaggebend dafür ist eine beobachtete Halbierung der Koaleszenzzeit. Die Ausbeute ist ähnlich hoch wie bei

Toluol oder Ethylacetat. Dadurch wird eine effiziente Betriebsweise in einer gepulsten bzw. gepackten Kolonne ermöglicht. Die verwendete Kühni-Kolonne hat etwa 18 Trennstufen. Nach diesem Prozessschritt hat der Extrakt eine Reinheit von ca. 40 %. Die Ausbeute liegt bei ca. 90 %. Die Waschextraktion wird ebenfalls mehrstufig, allerdings in einer Packungskolonne mit etwa 12 Stufen betrieben, wobei das Phasenverhältnis 2:1 ist. Der Extrakt hat eine Reinheit nach dem Waschschrift von ca. 80 %. Verluste sind auch bei diesem Prozessschritt nicht auszumachen. Bei der Chromatographie konnte das System Aceton/Isopropanol auf einer Umkehrphase nicht von der Dünnschicht- auf die Säulenchromatographie übertragen werden. Zur Trennung kommen eine Normalphase und eine isokratische Methode basierend auf 85 % n-Hexan und 15 % Ethylacetat zum Einsatz. Alternativ dazu kann das Artemisinin auch kontinuierlich in einer SMB getrennt werden. Die Trennfaktoren für die beiden benachbarten Komponenten sind 1,25 und 1,4. Die angestrebte Prozessintegration von Chromatographie und Kristallisation war daher nicht realisierbar. Eine mehrstufige Kühlungskristallisation wird aus einem Gemisch aus Ethanol und Wasser 60/40 w/w durchgeführt. Alternativ kann das Artemisinin auch aus dem resuspendierten Produkt der zweiten Flüssig-Flüssig Extraktion direkt kristallisiert werden. In beiden Fällen ist die Reinheit größer als 99 %, was durch H-NMR Spektren bestätigt werden konnte. Das Fließbild ist in Abbildung 69 dargestellt.

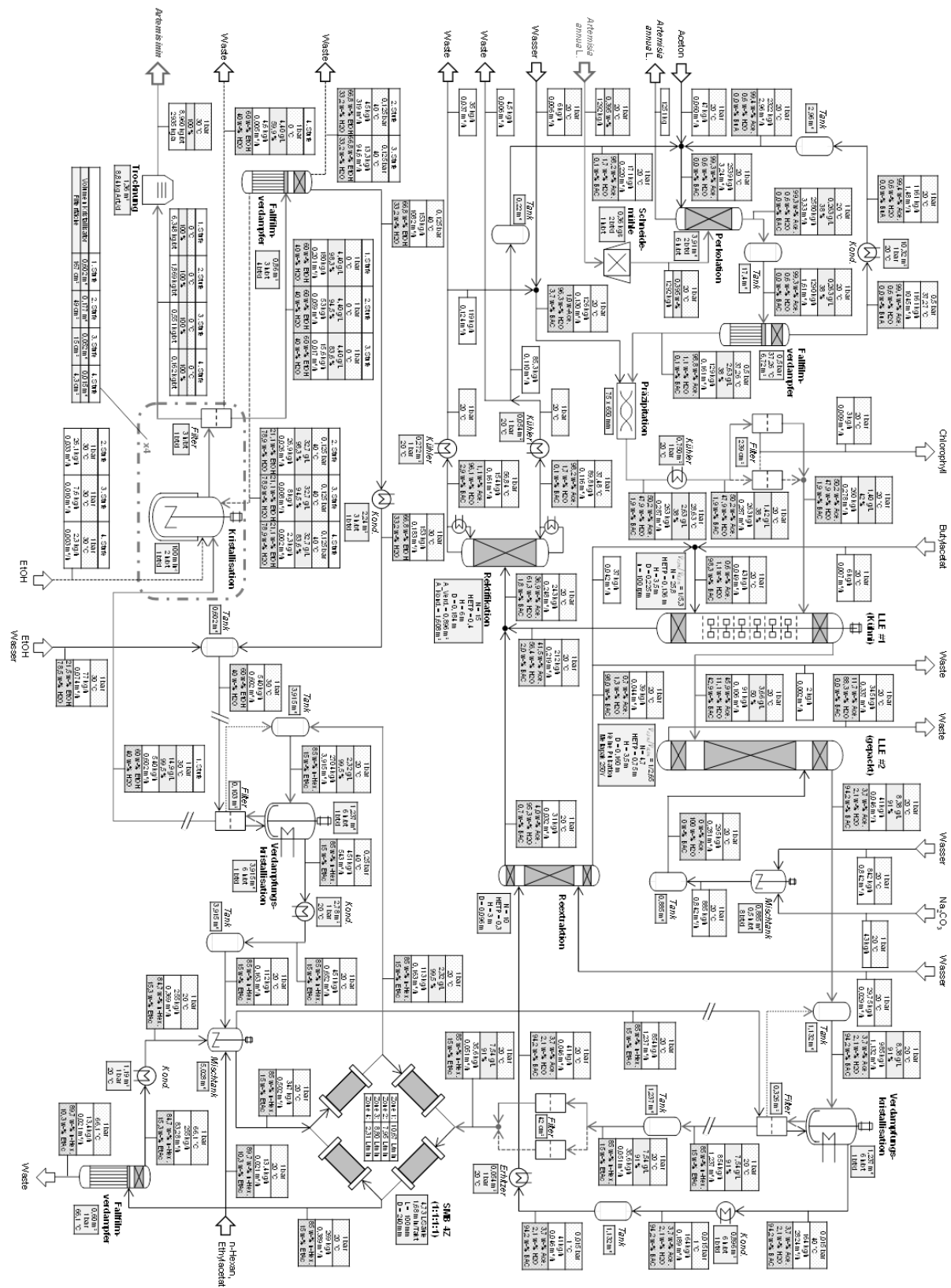


Abbildung 69: Fließbild des neu ausgelegten Prozesses mit SMB (für Prozessvergleich wird ein Prozess mit Batch-Chromatographie herangezogen).

4.6.8 Prozessüberblick

Für die Beurteilung beider Prozesse wird in diesem Abschnitt ein Überblick über die Verfahrensentwicklung gegeben. Als ausschlaggebende Parameter werden die jeweilige Konzentration, Reinheit und Ausbeute eines jeden Prozessschrittes bestimmt und diskutiert. Einen Überblick über den Prozessentwurf gibt Abbildung 70. In schwarz sind die Charakteristika des Laborprozesses und in grau die des Pilotprozesses dargestellt:

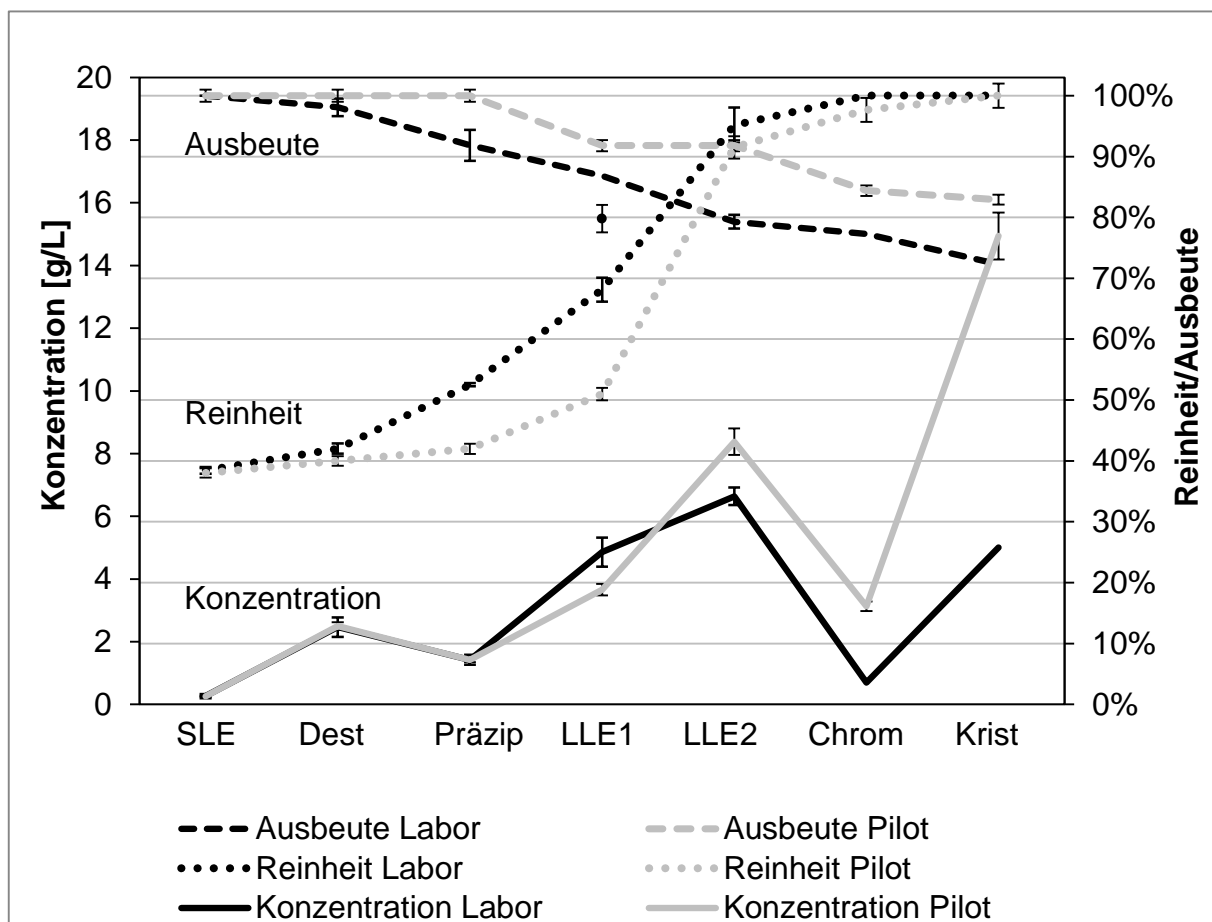


Abbildung 70: Prozessüberblick (Konzentration, Reinheit und Ausbeute).

- In beiden Skalierungsstufen kann der Extrakt mittels konventioneller **Fest-Flüssig Extraktion** mit Aceton mit einer Reinheit von nahezu 40 % und einer Konzentration von 0,27 g/L gewonnen werden. Die Ausbeute wird in diesem Prozessschritt als 100 % angesehen.
- Beim **Eindampfen** des Extraktes mit Hilfe der Destillation findet aufgrund der Volumenreduktion eine Aufkonzentrierung auf ca. 2,5 g/L statt. Der Ausbeuteverlust beträgt für diesen Prozessschritt ca. 2 %.

- Im ersten Schritt der Aufreinigung wird durch eine **Präzipitation und Filtration** Chlorophyll abgetrennt. Hierbei ist zu erkennen, dass die Reinheit im Laborprozess auf 52 % steigt, im Pilotprozess hingegen nur auf ca. 42 %. Aufgrund der Zugabe von Wasser sinkt die Konzentration. Der Ausbeuteverlust in diesem Prozessschritt beträgt ca. 6 % im Labormaßstab, wohingegen im Pilotprozess praktisch kein Ausbeuteverlust zu verzeichnen ist. Der Aufreinigungseffekt der Präzipitation wird durch die Laborstudie überschätzt, jedoch ergeben sich aufgrund der größeren Mengen im Pilotmaßstab höhere Ausbeuten. Trotz der nur geringen Aufreinigung ist dieser Prozessschritt notwendig, da der rein acetonhaltige Extrakt keine Mischungslücke mit den verwendeten Lösungsmitteln in der nachfolgenden Flüssig-Flüssig Extraktion ausbilden würde.
- Bei der ersten **Flüssig-Flüssig Extraktion** wird im Labormaßstab aufgrund des kleinen Lösungsmittelverhältnisses stark aufkonzentriert von 1,4 g/L auf etwa 4,8 g/L (Steigerung +340 %). Durch das geringere Lösungsmittelverhältnis im Pilotprozess ergibt sich hier nur eine Konzentration von ca. 3,7 g/L (Steigerung +264 %). Die Konzentration ist also in der Pilotierungsstudie um 30 % geringer. Ebenso ist im Labormaßstab die Reinheit mit 70 % um 20 %-Punkte im Vergleich zum Pilotmaßstab höher. Bei einer einstufigen Betriebsweise der ersten Flüssig-Flüssig Extraktion im Labormaßstab sinkt die Ausbeute auf 80 % (Darstellung als Punkt im Diagramm). Es wird jedoch eine mehrstufiger Prozess angenommen und somit resultiert eine Gesamtausbeute von ca. 87 %. Im Pilotprozess ergibt sich eine real gemessene Ausbeute von 90 % nach diesem Prozessschritt.
- Die Produktreinheit steigt bei der zweiten **Flüssig-Flüssig Extraktion** mit Natriumcarbonat-Lösung in beiden Prozessvarianten auf 90 %. Dies entspricht einer Steigerung von +140 % im Labor- und +186 % im Pilotmaßstab. Die Konzentration steigt durch die Reextraktion des Acetons aus der jeweiligen organischen Phase in das wässrige Natriumcarbonat abermals an; im Labormaßstab von etwa 4,8 g/L auf 6,6 g/L (+137 %) und im Pilotmaßstab von 3,7 g/L auf 8,4 g/L (+227 %). Beim Laborprozess sinkt die Gesamtausbeute nach diesem Schritt auf ca. 80 %, wohingegen dieser Prozessschritt in Pilotgröße keinen messbaren Ausbeuteverlust aufweist.

- In der anschließenden **Chromatographie** (hier zur besseren Vergleichbarkeit Batch-Chromatographie) wird in beiden Prozessen eine Reinheit von über 99 % erreicht. Die Ausbeute im Pilotmaßstab beträgt nach diesem Schritt 85 %, im Labormaßstab 77 %. Die Konzentration sinkt bei beiden Prozessen durch die Verdünnung im jeweiligen Eluenten.
- Durch die abschließende **Kristallisation** und **Trocknung** wird eine Reinheit von nahezu 100 % erreicht. Die Gesamtprozessausbeute nach diesen Schritten beträgt 83 % im Pilot- und 72 % im Labormaßstab.

Bei den mit komplexem Feed ausgewählten Grundoperationen der Laborstudie fallen die kleinen Fehlerbalken auf. Somit kann die Methode, einzelne Prozessschritte anhand der Charakterisierung von realem Feedgemisch auszuwählen, als robust und auch reproduzierbar angesehen werden. Allgemein ergibt sich jedoch in der Laborstudie aufgrund einer zu meist einstufigen Betriebsweise und kleinerer Mengen ein höherer Verlust. Der Laborprozess weist eine Ausbeute von 72 %, der Pilotprozess von 83 % auf und liegt damit um 15 % höher. Der auf Patentangaben beruhende Referenzprozess hat eine Ausbeute von 59 %. Die beiden neu entwickelten Prozesse liegen deutlich über diesem Wert (+40 % Pilot, +22 % Labor). Laut Literatur liegen die Ausbeuten gängiger Verfahren zwischen 45 % und 80 % (Pilloy 2010).

Mit Hilfe dieser Parameter werden die drei Prozesse in dem nachstehenden Kapitel einer Wirtschaftlichkeitsbetrachtung unterzogen.

4.6.9 Wirtschaftlichkeitsbetrachtung

Im nachfolgenden Abschnitt werden der neu ausgelegte Labor- und der Pilotprozess aus wirtschaftlicher Sicht bewertet und mit dem Referenzprozess verglichen. Der Referenzprozess ist hierbei in der Kostenschätzung der Klasse 5 zuzuordnen, der Laborprozess Klasse 4 und der Pilotprozess Klasse 3. Die entsprechenden zu erwartenden Genauigkeiten sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

Tabelle 11: Kostenschätzung, nach (AACE 2011).

Schätzklasse	Planungsgrad	Ziel der Kostenschätzung	Erwartete Genauigkeit
Class 5	0% bis 2%	Schätzung (<i>Order-of-magnitude estimate</i>)	-50% bis +100%
Class 4	1% bis 15%	Machbarkeit (<i>Preliminary estimate</i>)	-30% bis +50%
Class 3	10% bis 40%	Budgetierung, Genehmigung (<i>Budget estimate</i>)	-20% bis +30%
Class 2	30% bis 75%	Detaillierte Grundlage der Kostenkontrolle (<i>Control estimate</i>)	-15% bis +20%
Class 1	65% bis 100%	Detaillierte Kostenvorschläge (<i>Definitive estimate</i>)	-10% bis +15%

4.6.9.1 Investitionskosten

Zur Berechnung der Investitionskosten werden die Einzelkosten der im vorherigen Abschnitt ausgewählten Grundoperationen über deren charakteristischen Parameter ermittelt (Peters et al. 2003). Da die ermittelten Preise aus dem Jahre 2002 entstammen, werden diese mit Hilfe des **Chemical Engineering Plant Cost Index (CEPCI)** Jahr 2017 umgerechnet. Als letzten Berechnungsschritt ist der Lang-Faktor zu berücksichtigen. Dieser beinhaltet die zu den Grundoperationen gehörende Peripherie wie Pumpen, Rohre und die MSR-Technik. Der Lang-Faktor wird hier mit 5 angesetzt, da dies der typische Wert für die pharmazeutische Industrie ist (Peters et al. 2003). Die Investitionskosten der einzelnen Grundoperationen sind in Abbildung 71 dargestellt.

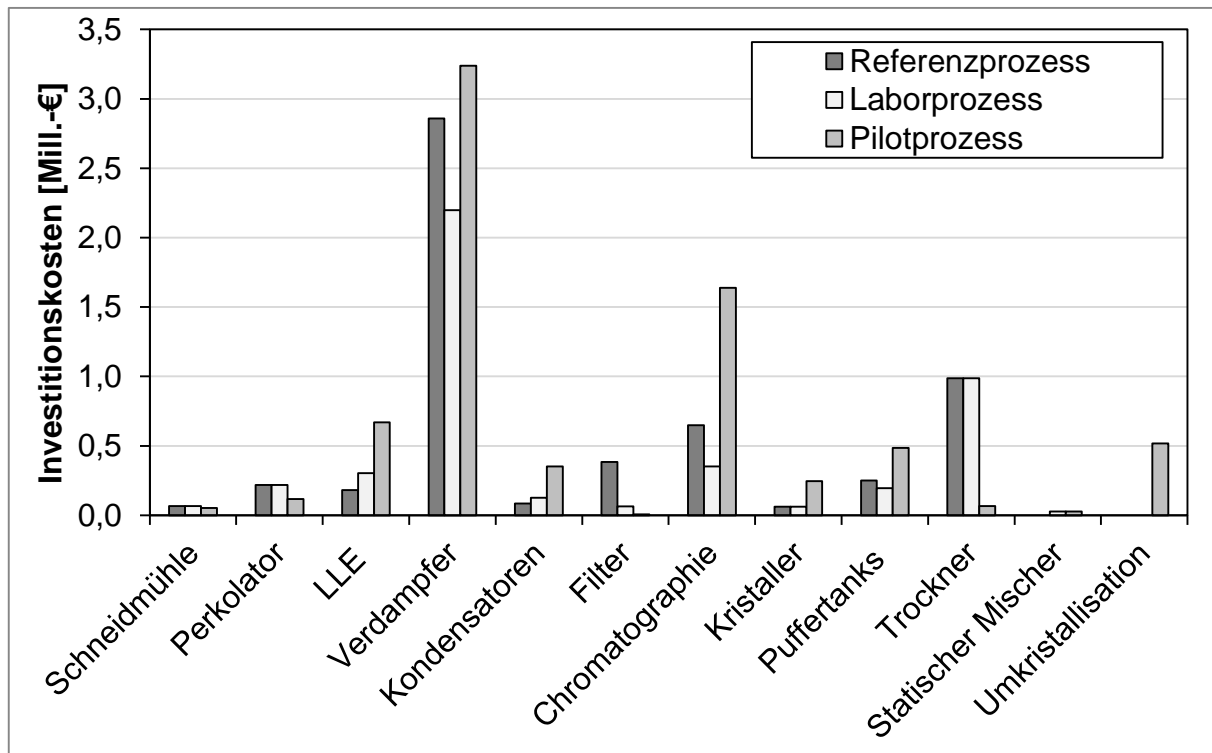


Abbildung 71: Vergleich der Investitionskosten.

- Aufgrund der höheren Ausbeute des Pilotprozesses muss weniger Beifuß extrahiert werden, die Kosten für die **Schneidmühle** und **Perkulator** sind daher um ca. 60% geringer als in Referenz- und Laborprozess.
- Die Kosten für die **Flüssig-Flüssig Extraktion** sind im Pilotprozess um 120 % größer, verglichen zum Laborprozess, da der zweite LLE-Schritt ebenfalls mit einer Kolonne realisiert wurde und nicht mit einem Mischer-Abscheider. Im Referenzprozess wird lediglich eine Flüssig-Flüssig Extraktion in einer gepackten Kolonne durchgeführt, womit lediglich 30 % der Kosten für die LLE, verglichen mit dem Pilotprozess, anfallen.
- Die **Verdampfer** sind in allen drei Varianten etwa gleich teuer, wobei hier zu beachten ist, dass der Detaillierungsgrad des Lösungsmittelrecyclings vom Referenz- bis hin zum Pilotprozess deutlich ansteigt. Analog steigen auch die Kosten für die entsprechenden **Kondensatoren**.
- Die Kosten für **Filter** wurden im Referenzprozess viel zu hoch geschätzt. Die eigentlich anfallenden Kosten sind vernachlässigbar klein.
- Die Investitionskosten der **Batch-Chromatographie** sind im Pilotprozess um 360 % teurer, verglichen zum Laborprozess und um rund 150 % teurer als im Referenzprozess. Diese hohe Abweichung vom Labor- zum Pilotmaßstab kommt durch die rein theoretische Skalierung auf Basis von

Dünnschichtchromatogrammen zu Stande. Ein hoher Fehler ist an diesem Punkt zu erwarten.

- Die Equipmentkosten für die **Kristallisation** sind im Pilotprozess ebenfalls um rund 300 % teurer als in der Labor- bzw. Referenzstudie. Das in der Laborstudie theoretisch betrachtete System Aceton/Isopropanol hat eine steilere Löslichkeitskurve als das in der Pilotierung verwendete System Ethanol/Wasser. Dadurch müssen im Pilotprozess deutlich mehr Kristallisationsschritte nacheinander erfolgen, was demzufolge auch in höheren Apparatelkosten resultiert.
- Aufgrund des höheren Detaillierungsgrades der Pilotstudie, vor allem des Lösungsmittelrecyclings, sind die Kosten für **Puffertanks** um ca. 150 % höher als in den beiden Vergleichsprozessen.
- Die Kosten für die **Trocknung** belaufen sich in der Pilotstudie auf lediglich ca. 7 % verglichen zum Labor- bzw. Referenzprozess, da von einem kostspieligen Vakuumbandrockner auf einen Hordentrockner gewechselt wurde.
- Im Pilotprozess muss häufig das Lösungsmittel mittels **Umkristallisation** gewechselt werden, beispielsweise von der Waschextraktion auf das Chromatographielaufmittel. Im Laborprozess wurde versucht, die Lösungsmittel in den nachfolgenden Prozessschritt zu integrieren, was jedoch in der Maßstabsvergrößerung nicht umsetzbar war. Demzufolge fallen hier zusätzliche Apparatelkosten an.
- Zusammengefasst ergeben sich im Pilotprozess um ca. 60 % höhere Investitionskosten (7,4 Mil. €), was vor allem an der detaillierteren Auslegung des Lösungsmittelrecyclings, der Umkristallisation und der Chromatographie liegt.

4.6.9.2 Betriebskosten

Die jährlichen Betriebskosten sind in Abbildung 72 aufgeführt.

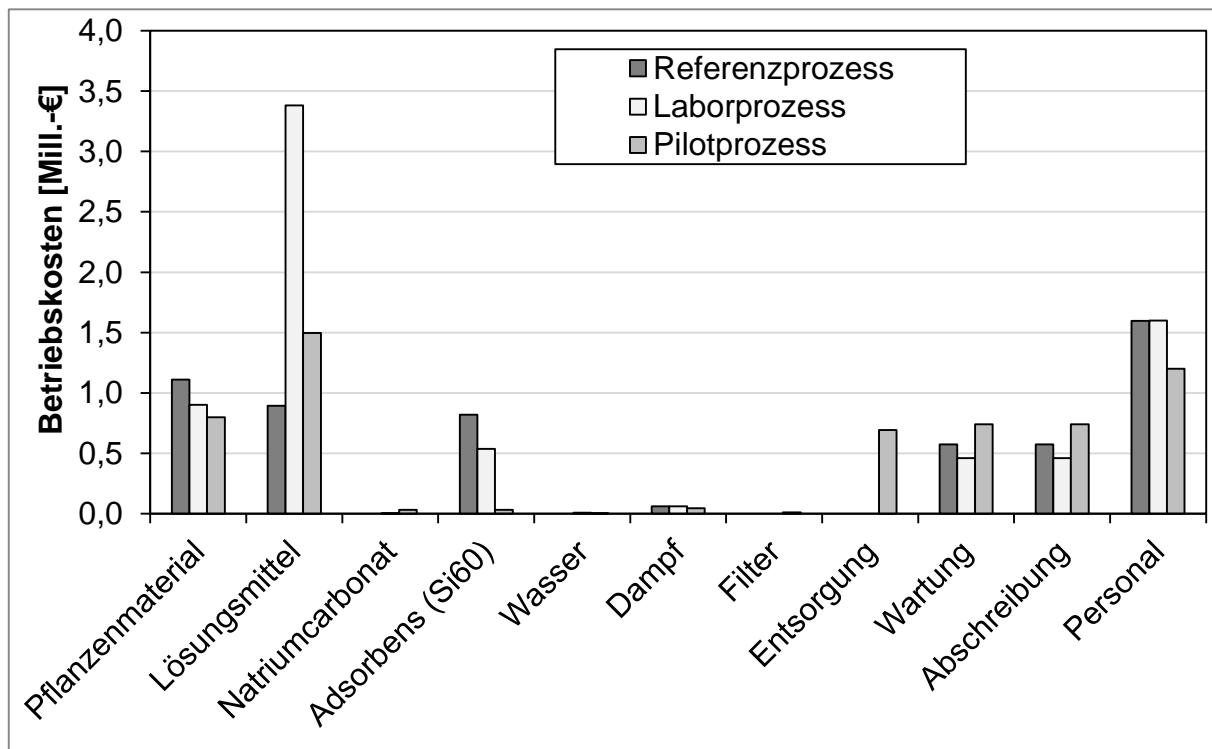


Abbildung 72: Vergleich der Betriebskosten.

- Die Prozessausbeute steigt vom Referenz- hin zum Pilotprozess an. Das führt zur Kostensenkung des **Pflanzmaterials**, welches mit ca. 900 €/t angenommen wird. Vom Referenz- zum Pilotprozess ergibt sich ein Einsparpotential von 30 %, vom Labor- zum Pilotprozess von 20 %.
- Im Laborprozess fallen, verglichen zum Pilotprozess, um 125 % höhere **Lösungsmittelkosten** an. Im Pilotprozess wurde das Lösungsmittelrecycling genauer betrachtet und Verluste reduziert. Der Referenzprozess kommt mit nochmals geringeren Kosten aus, was aber auf Grund der geringsten Detaillierungsstufe nicht haltbar ist. Die Kosten für die einzelnen Lösungsmittel belaufen sich auf 10 % der bei Sigma-Aldrich gelisteten Verkaufspreise (Großkundenrabatt).
- Im Referenz- und Laborprozess wurde die Standzeit des **Adsorbens** viel zu kurz eingeschätzt. Im Pilotprozess ergab sich eine hohe Standzeit der Säule wodurch nur ca. 6 % der Kosten für die Erneuerung der Packung anfallen.
- Die gesamten Betriebskosten (7,2 Mil. €) sind im Pilotprozess um ca. 25 % geringer als im Laborprozess und um 15 % geringer als im Referenzverfahren.

4.6.9.3 Vergleich und Bewertung

- Die Investitionskosten im Referenzprozess betragen 5,7 Mil. €, im Laborprozess 4,6 Mil. € und im Pilotprozess 7,4 Mil. €. Der Hauptgrund für den Kostenanstieg ist die höhere Detaillierungsstufe, vor allem in die zum Lösungsmittelrecycling eingesetzten Grundoperationen und die auf Basis von Messwerten ausgelegte Chromatographie.
- Die Betriebskosten belaufen sich auf 8,4 Mil. € beim Referenzprozess, auf 9,4 Mil. € beim Laborprozess und 7,2 Mil. € beim Pilotprozess. Die Kosten sind demnach in der Pilotierungsstufe am geringsten, was vor allem geschlossenen Lösungsmittelkreisen geschuldet ist.

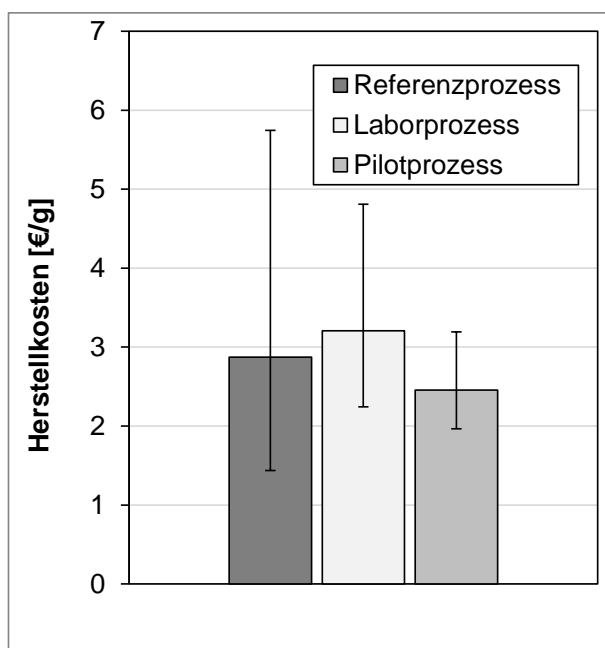


Abbildung 73: Vergleich der spezifischen Herstellkosten.

Anhand der verschiedenen Kostenstudien ergeben sich die Herstellkosten pro Gramm Artemisinin gemäß Abbildung 73. Die Fehlerbalken spiegeln die Genauigkeit der Kostenschätzung gemäß den Angaben aus Tabelle 11 (S. 124) wieder. Im direkten Vergleich werden die ähnlichen Größenordnungen von durchschnittlich 2,87 €/g im Referenzprozess, 3,21 €/g im Laborprozess und 2,46 €/g im Pilotprozess ersichtlich. Dies spricht zum einen für die hohe Qualität der Class 5 Kostenschätzung des

Referenzprozesses, zum anderen wird der Weg von einer Prozessentwicklung im Labor bis hin zur Pilotierung bestätigt. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde die Prozessvariante mit Batch-Chromatographie im Pilotprozess analysiert. Mit der chromatographiefreien Variante und einer Produktion ohne Erwirtschaftung von Gewinn, lässt sich der Herstellpreis auf 0,96 €/g drücken. Da Malaria vor allem in Dritte-Welt-Länder auftritt, muss der Verkaufspreis unter 0,24 €/g liegen (Pillay 2010), in entwickelten Ländern entsprechend höher. Um dieses Ziel zu erreichen, werden die Hersteller von Nichtregierungsorganisationen mittels Spenden unterstützt (TheGlobalFund 2016).

5. Zusammenfassung und Ausblick

Heißwasserextraktion

In dieser Arbeit wurde eine modellhafte Beschreibung der Heißwasserextraktion anhand dreier Beispielsysteme gezeigt, wobei der thermische Zerfall der Zielkomponenten quantitativ beschrieben werden kann. Neben kommerziell bereits verfügbarem Equipment wurde damit eine Methode zur modernen Prozessauslegung und Optimierung geschaffen und validiert. Für die Extraktion von 10-Deacetylbaicatin III aus Eibe ist eine Temperatur von 120 °C optimal, bei Artemisinin aus Beifuß 80 °C und zur Extraktion von Hyperosid aus Weißdorn kann der gesamte Bereich zwischen 100 °C und 140 °C gewählt werden. Durch den bereits am Betriebspunkt auftretenden thermischen Zerfall der Zielkomponenten bei Eibe und Beifuß muss mit einer hohen Flussrate gearbeitet werden, um den thermosensiblen Extrakt möglichst schnell aus der temperierten Zone zu transportieren und geringe Verweilzeiten zu realisieren. Die Extraktion findet hierbei nahezu vollständig in den ersten 60 Minuten statt, wobei viel Lösungsmittel verbraucht wird und somit ein verdünnter Extrakt vorliegt. Der Zerfall folgte nicht einer Reaktionsordnung von Eins, was einen komplexen Mechanismus nahe legt. Aus akademischer Sicht kann hier weitere Grundlagenforschung betrieben werden. Bei Hyperosid tritt selbst bei 140 °C kein messbarer Zerfall auf, weswegen langsamer extrahiert werden kann, zu Gunsten eines höher konzentrierten Extrakts. Die Heißwasserextraktion bietet durch den großen Einfluss der Temperatur auf das Extraktionsverhalten einen weiteren Freiheitsgrad bei der Prozessführung, vor allem dann, wenn organische Lösungsmittel unerwünscht oder gänzlich ausgeschlossen sind. Bei allen Stoffsystemen konnte keine direkte Übertragbarkeit des konventionellen Prozesses auf die PHWE anhand der relativen Permittivität des Lösungsmittels durchgeführt werden. Auch an diesem Punkt sollte weitere Forschung betrieben werden, um die beobachtete Differenz zu klären.

Systematische Prozessauslegung

Bei der systematischen Bewertung der Extraktion von Weißdorn zeigte sich eine ausgeprägte Abhängigkeit der Lösungsmittelzusammensetzung auf die Extraktion von Hyperosid und drei ausgewählten Nebenkomponten. Bezüglich Hyperosid ist ein Ethanolanteil im Lösungsmittel von 70 Vol.-% zu bevorzugen. Das beobachtete Maximum der Löslichkeit von Hyperosid lässt sich nicht durch die sich mit dem

Ethanolanteil verändernden Polarität erklären. Wesentlich komplexere Lösungsmitelegenschaften müssen bei diesem System vorliegen, welche durch Methoden der Molekulardynamiksimulation geklärt werden sollten. Die durchgeführte Studie hat ergeben, dass die Heißwasserextraktion um etwa 50 % günstiger ist und der entstehende Extrakt vergleichbar zu einem aus einer Perkolation bzw. einem kommerziell verfügbaren Präparat ist. Zudem kann hier der prozesstechnisch optimale Betriebspunkt auch wirtschaftlich umgesetzt werden, selbst wenn das Equipment um 100 % teurer angenommen wird, als gleich große konventionelle Apparate.

Beim Beispielsystem Artemisinin konnte die konsequente Prozessanalyse vom Referenz- bis hin zum Pilotprozess durchgeführt und bewertet werden. Bereits eine Kostenabschätzung der Klasse 5 lieferte belastbare Ergebnisse. Einige Charakteristika des im Labor auf Basis von realem Feedgemisch entwickelten Aufreinigungsprozess, wie z. B. Lösungsmittel, mussten in der Pilotphase verändert werden. Das generelle Verfahrenskonzept, bestehend aus Fest-Flüssig Extraktion, Destillation, Präzipitation, Flüssig-Flüssig Extraktion, Chromatographie und Kristallisation, konnte aber bestätigt werden. Beim Lösungsmittelscreening konnte keine Abhängigkeit zwischen Eigenschaften des Lösungsmittels (Polarität, protisch/aprotischer Charakter etc.) und des Artemisinins gefunden werden. Auch an diesem Punkt sollte Grundlagenforschung betrieben werden.

Prozessintensivierung

Im Sinne der Prozessintensivierung wurde das bereits etablierte physiko-chemische Extraktionsmodell sowohl um eine Partikelgrößenverteilung, als auch um den Einfluss variabler Lösungsmittelgemische erweitert. Die Partikelgrößenverteilung ist ein leichter und mit hoher Genauigkeit zu bestimmender Parameter, welcher vor allem dann von Interesse ist, wenn das Pflanzenmaterial sehr unregelmäßig oder auch weit verteilt vorliegt. Zudem muss die Extraktion diffusionslimitiert sein, damit sich der Einfluss der Partikelgröße manifestiert. In diesen Fällen stellt die Implementierung einer Partikelgrößenverteilung eine sinnvolle Erhöhung der Modelltiefe dar.

Der Einfluss variabler Lösungsmittelzusammensetzungen wurde anhand des Modellsystems Eibe für einen Bereich von 100 % Aceton bis hin zu 70 % Aceton (Rest jeweils Wasser) untersucht. Es stellte sich eine hohe Abhängigkeit der Extraktionsgeschwindigkeit von der Lösungsmittelzusammensetzung heraus, auf

Grund der unterschiedlich hohen Beladbarkeit des Lösungsmittels, die so auch aus dem eingangs durchgeführten Solventscreening hervorgeht. Der Wasseranteil im Lösungsmittel wurde mittels eines Kapazitätsfaktors mit den Gleichgewichtsdaten korreliert. Dieser erlaubte die prädiktive Simulation eines Versuchsplans, bei dem neben dem Wassergehalt auch die Partikelgröße und der Volumenstrom des Lösungsmittels simultan verändert wurden. Des Weiteren wurden neun verschiedene Weißdornchargen systematisch untersucht. Die Kapazitätsfaktoren waren dabei unabhängig des Totalgehalts konstant. Bei drei Chargen mit weniger Blütenanteil waren die Kapazitätsfaktoren jedoch deutlich geringer, was die Abhängigkeit dieses Parameters von der Matrixzusammensetzung und der Vorbehandlung bestätigt. Die Modellvorstellung, der Kapazitätsfaktor sei die makroskopische Implementierung des Broken and Intact Cells Modell ist daher gerechtfertigt. Dennoch müssten deutlich mehr Chargen und verschiedene Vorbehandlungsmethoden überprüft werden, um die gezeigte Korrelation zu verallgemeinern und statistisch weiter zu untermauern. Jedoch lässt sich die makroskopische Clusterung auch in komplexen Matrix-IR-Spektren wiederfinden.

Um die Extraktion in Echtzeit verfolgen zu können, wurde ein PLS Modell anhand von Raman-Spektren mit dem Beispielsystem Fenchel und Ethanol als Lösungsmittel erstellt. Das Modell weist eine hohe Genauigkeit für die betrachteten Zielsubstanzen Anethol und Fenchon auf. Dies ermöglichte, die Extraktion in Echtzeit zu verfolgen und den laufenden Prozess mit dem physiko-chemischen Prozessmodell vorauszuberechnen und zu justieren.

Ein Nachteil der Heißwasserextraktion ist die niedrig konzentrierten, wässrigen Extrakte. Das Einengen ist mit entsprechend hohen Kosten verbunden bzw. nachgeschaltete Grundoperationen, wie die Flüssig-Flüssig Extraktion, müssen für entsprechend große Volumenströme ausgelegt werden. Um diesen Nachteil auszugleichen, wurde auf der Hochdruckseite der Heißwasserextraktion eine Nanofiltration direkt nach dem Extraktkühler integriert. Damit war es beim Beispielsystem Artemisinin möglich, mit einer 17,35 cm² großen Membran eine Konzentrationssteigerung im Extrakt von ca. 12 % zu erreichen. Jedoch betrug die Permeabilität nur etwa 6,5 % des maximalen Werts, den der Hersteller unter Laborbedingungen angibt, was dem realem Feedgemisch und der verwendeten Modulgeometrie zuzuschreiben ist.

6. Symbol- und Abkürzungsverzeichnis

6.1 Lateinisch

Symbol	Bedeutung	Einheit
A	Parameter für Gleichung (11)	7,62571
A _D	Parameter für Gleichung (12)	1,5053957
a	Kapazitätsfaktor	-
a _{P,(i)}	Spezifische Oberfläche der Partikel bzw. der Partikel in einer Klasse	m ² /m ³
B	Parameter für Gleichung (11)	244,003
B _D	Parameter für Gleichung (12)	0,03642
C	Parameter für Gleichung (11)	-140,569
C _D	Parameter für Gleichung (12)	617,774
c	Konzentration	g/L
c _{1,0} ^{m-1}	Starkkonzentration	g/L
c _{Komp.}	Konzentration einer Komponente	g/L
c _L	Konzentration in der Flüssigkeit	g/L
c _P	Konzentration in einer Pore	g/L
c _V	Konzentration im Kessel	g/L
D	Parameter für Gleichung (11)	27,7841
D	Diffusionskoeffizient	m ² /s
Dal	Damköhler-Zahl I	-
D _{ax}	Axialer Dispersionskoeffizient	m ² /s
D _D	Parameter für Gleichung (12)	0,05871
D ₁₂	Binärer Diffusionskoeffizient	m ² /s
D _{eff}	Effektiver Diffusionskoeffizient	m ² /s
DEV _{nativ}	Droge-Extrakt Verhältnis	-
d _{Molekül}	Moleküldurchmesser	m
d _{P,(mean),(i)}	Mittlerer Partikeldurchmesser bzw. mittlerer Partikeldurchmesser in einer Größenklasse	m
d _{Pore}	Porendurchmesser	-
E	Parameter für Gleichung (11)	-96,2805
E	Energie	J
F	Parameter für Gleichung (11)	41,7907
F	Kraft	N
G	Parameter für Gleichung (11)	-10,2099
H	Parameter für Gleichung (11)	-45,2059
I	Parameter für Gleichung (11)	84,6395
K	Parameter für Gleichung (11)	-35,8644
K	Kelvin	-
K _F	Freundlich-Koeffizient	$\left(\frac{g}{L}\right)^{\frac{1}{n}}$
K _H	Henry-Koeffizient	-
K _L	Langmuir-Koeffizient	g/L
k	Federkonstante	N/m
k	Geschwindigkeitskonstante	$\frac{1}{s} \cdot \left(\frac{L}{g}\right)^{\frac{1}{n}}$
k _{CSTR}	Geschwindigkeitskonstante im Rührkessel	$\frac{1}{s} \cdot \left(\frac{L}{g}\right)^{\frac{1}{n}}$
k _{PFR}	Geschwindigkeitskonstante im Rohr	$\frac{1}{s} \cdot \left(\frac{L}{g}\right)^{\frac{1}{n}}$
L	Länge	m
k _B	Boltzmann-Konstante	1,38 · 10 ⁻²³ J/K
k _f	Stoffübergangskoeffizient des Films	m/s
m _{EG,trocken}	Masse trockenes Extraktionsgut	g
n	Stoffmenge	mol
n	Reaktionsordnung	-
n	Exponent der Freundlich Isotherme	-
Pe	Péclet-Zahl	-
q	Beladung	g/L
q _{Komp.}	Beladung mit einer bestimmten Komponente	g/L
q _m	Maximalbeladung	g/L
r	Auslenkung	m
r	Radius	m
r	Reaktionsrate	g/Ls
R	Radius	m
R _f	R _f -Wert (Dünnschichtchromatographie)	-
Re	Reynolds-Zahl	-
Sc	Schmidt-Zahl	-

Sh	Sherwood-Zahl	-
T	Temperatur	K
T*	Reduzierte Temperatur	-
t	Zeit	s
t _R	Reaktionszeit	s
u _Z	Leerrohrgeschwindigkeit	m/s
V	Volumen	L
\dot{V}	Volumenstrom	L/h
V _{CSTR}	Volumen des Rührkessel	L
V _{Extrakt}	Extraktvolumen	L
V _{PRF}	Volumen der Strömungsrohrs	L
X	Spektralwert	Spezifisch
X _{Komp.}	Totalgehalt	g/g
x	Weglänge	m
\bar{x}	Mittelwert	Spezifisch
Δx	Messabweichung	Spezifisch
Z	Wert nach Z-Transformation	Spezifisch
z	Weglänge	m

6.2 Griechisch

Symbol	Bedeutung	Einheit
δ	Konstriktivität	-
ε	Lückengrad	-
ε_p	Porosität	-
ε_r	Relative Dielektrizitätskonstante	-
η	Viskosität	Pas
λ	Knudsen-Zahl	-
μ	Mittelwert	Abhängig von Rohdaten
γ_i	Massenanteil der Partikel in einer Klasse	g/g
π	Kreiszahl	3,1416
ρ^*	Reduzierte Dichte	-
ρ_L	Flüssigkeitsdichte	kg/m ³
σ	Standardabweichung	Abhängig von Rohdaten
τ	Tortuosität	-
τ_{CSTR}	Verweilzeit im Rührkessel	s
τ_{PRF}	Verweilzeit im Rohr	s

6.3 Abkürzungen

Abkürzung	Bedeutung
10-DAB	10-Deacetylbaecatin III
BV	Bettvolumen
CEPCI	Chemical Engineering Plant Cost Index
DAD	Dioden Array Detector
DoE	Design of Experiments
ELSD	Evaporation Light Scattering Detector
FDA	US Food and Drug Administration
FTIR	Fourier-Transformations-Infrarotspektrometer
GC	Gaschromatograph
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
IHM	Indirect Hard Modeling
ITVP	Institut für Thermische Verfahrens- und Prozesstechnik
LLE	Liquid-Liquid Extraction
MSC	Multiplicative Signal Correction
NIPALS	Nonlinear Iterative Partial Least Squares
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
OLS	Ordinary Least Square
PCA	Principal Component Analysis
SLE	Solid-Liquid Extraction
TLC	Thin Layer Chromatography
PAT	Process Analytical Technology
PFR	Plug Flow Reactor
PHWE	Pressurized Hot Water Extraction
PLS	Partial Least Square Regression
QbD	Quality by Design
QTPP	Quality Target Product Profile
RMSE	Root Mean Square Error
RMSEC	Root Mean Square Error of Calibration
RMSEV	Root Mean Square Error of Validation
SNV	Standard Normal Variate
STY	Space Time Yield
UV	Ultraviolet
VIS	Sichtbarer Bereich des Lichts

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: links: Wirkstoffverteilung in der Pflanze, nach (Liu et al. 2007), rechts: REM-Aufnahme der Drüsenhaare auf der Blattoberseite, welche das Artemisinin enthalten, nach (Duke et al. 1994).....	4
Abbildung 2: Strukturformel von Artemisinin.....	4
Abbildung 3: Bestimmung von thermodynamischen Werten mittels COSMO-RS, Grundschemata angelehnt an (Eckert & Klamt 2002).	7
Abbildung 4: Prozessvarianten bei der Gewinnung von pflanzlichen Inhaltsstoffen.	10
Abbildung 5: Quadrate: Dielektrizitätskonstante von Wasser, berechnet mit Gleichung (11).....	17
Abbildung 6: Modellvorstellung des Porendiffusionsmodells.	26
Abbildung 7: Trennprinzip instationäre Chromatographie nach (Strube 1996).	30
Abbildung 8: Schema der TLC und Ergebnisse von Derivatisierungsreaktionen (eigene Aufnahmen).....	31
Abbildung 9: Potentialkurve des harmonischen (links) und des anharmonischen Oszillators (rechts) (nach (Hesse et al. 2005; Skoog et al. 2013)).....	32
Abbildung 10: Prinzip der Hauptkomponentenanalyse (PCA), nach (Kessler 2007).	35
Abbildung 11: Prinzip der Partial Least Square Regression (PLS), nach (Kessler 2007).	36
Abbildung 12: Ablauf der Prozessentwicklung nach dem QbD-Prinzip (ICH 2009; Eser 2016; Uhlenbrock et al. 2017).	40
Abbildung 13: Laboranlage PHWE.....	43
Abbildung 14: Prozessvarianten bei der Gewinnung von pflanzlichen Inhaltsstoffen.	45
Abbildung 15: Extraktionskurven für Eibe (links) und Beifuß (rechts) für verschiedene Temperaturen bei jeweils gleichem Fluss (Sixt & Strube 2017b, 2017a).	49
Abbildung 16: Thermischer Zerfall von 10-DAB bei der Extraktion von Eibe in Kreislauflührung (Sixt & Strube 2017a).	51
Abbildung 17: Linearisierung der Zersetzungskinetik für verschiedene Temperaturen.	52
Abbildung 18: Ergebnisse der Simulation der Zerfallskinetik (Sixt & Strube 2017a).	54

Abbildung 19: Ergebnisse der Simulation der Extraktionsexperimente (Sixt & Strube 2017a).	55
Abbildung 20: Partikelgrößenverteilungen zweier unterschiedlicher Aufgabegute.	59
Abbildung 21: Extraktionskinetiken simuliert und gemessen für zwei verschiedene Partikelgrößenverteilungen, schwarze Linien: Simulation mit Verteilung, graue Linien: Simulation mit mittlerem Partikeldurchmesser.	60
Abbildung 22: Gleichgewichtslinien für unterschiedliche Lösungsmittelgemische für Eibe.	62
Abbildung 23: Funktionaler Zusammenhang zwischen Lösungsmittelzusammensetzung und der Maximalbeladung, links: Kapazitätsfaktor, rechts: Lösungsmittelscreening im Bereich zwischen 0 % und 30 % Wasser, Rest Aceton.	63
Abbildung 24: Simulation der Extraktion von Eibe bei verschiedenen Lösungsmittelzusammensetzungen.	64
Abbildung 25: Simulation der Extraktion von Eibe bei verschiedenen Lösungsmittelzusammensetzungen. Gepunktete Hüllkurven berücksichtigen die Rückkopplung des Fehlerintervalls von ± 10 % des Kapazitätsfaktors auf die Simulation.	65
Abbildung 26: Simulation der Extraktion von Eibe bei verschiedenen Lösungsmittelzusammensetzungen. Gepunktete Hüllkurven berücksichtigen die Rückkopplung des Fehlerintervalls von ± 10 % der jeweiligen Partikeldurchmesser auf die Simulation.	65
Abbildung 27: Raman-Spektren von ethanolischem Fenchel-Extrakt, Ethanol und Anethol gelöst in Ethanol (Sixt & Strube 2018a).	67
Abbildung 28: PLS Kalibriermodell für Anethol in ethanolischem Fenchel-Extrakt (links). PLS-R Kalibriermodell für Fenchon in ethanolischem Fenchel-Extrakt (rechts) (Sixt & Strube 2018a).	68
Abbildung 29: Konzentrationsverlauf bei der Extraktion mit simuliertem Ergebnis und Daten aus Raman- und GC-Analytik (Sixt & Strube 2018a).	71
Abbildung 30: Extraktionskurven mit simuliertem Ergebnis und Daten aus Raman- und GC-Analytik (Sixt & Strube 2018a).	72
Abbildung 31: Simulation von Prozessstörungen, hier Pumpenausfall zwischen 8 und 12 min, erkennbar am Knick im Extraktionsverlauf (Sixt & Strube 2018a).	74
Abbildung 32: Fließbild Heißwasserextraktion und Nanofiltration.	75
Abbildung 33: Ergebnisse der Extraktion von Artemisinin mit und ohne Nanofiltration.	76
Abbildung 34: Prozessvarianten bei der Gewinnung von pflanzlichen Inhaltsstoffen, Pfad Extrakt.	77

Abbildung 35: Lösungsmittelscreening für Weißdorn in Ethanol/Wasser-Mischungen (Sixt & Strube 2018b).	79
Abbildung 36: Chromatogramm des Weißdornextrakts (Sixt & Strube 2018b).	80
Abbildung 37: Lösungsmittelscreening für Weißdorn in verschiedenen Lösungsmitteln (Sixt & Strube 2018b).	81
Abbildung 38: Große Abbildung: Gleichgewicht für das System Hyperosid-Weißdorn-EtOH/Wasser (70/30) und NK1-3. Kleine Abbildung: Gleichgewicht der gesamten Trockenmasse für DEV (Sixt & Strube 2018b).	83
Abbildung 39: Extraktionsverläufe für Hyperosid und die NebenkompONENTEN bei verschiedenen Temperaturen (Sixt & Strube 2018b).	84
Abbildung 40: Extraktionsverläufe für Hyperosid und DEV _{nativ} bei verschiedenen Temperaturen (Sixt & Strube 2018b).	85
Abbildung 41: Konzentrationsverlauf von Hyperosid und NK1-3 beim Kreislaufversuch (120 °C und 140 °C) (Sixt & Strube 2018b).	87
Abbildung 42: Konventionelle Extraktion von Weißdorn, Datenpunkte: Experiment, durchgezogene Linien: Simulation (Sixt & Strube 2018b).	89
Abbildung 43: Chromatogramm des Weißdornextrakts aus der PHWE, der konventionellen Extraktion und aus einem konventionellen Vergleichsprodukt (Sixt & Strube 2018b).	90
Abbildung 44: Jährliche Kosten Extraktion von der Weißdorn, Vergleich zwischen SLE und PHWE (Sixt & Strube 2018b).	93
Abbildung 45: Versuchsplan zur Modellparameterbestimmung, schwarz = Arbeitszeit, dunkelgrau = Versuch läuft unbetreut, hellgrau = Analytik (Sixt & Strube 2018b).	94
Abbildung 46: Gleichgewicht für die Systeme Hyperosid-Weißdorn-EtOH/Wasser (70/30) (Sixt & Strube 2018b).	95
Abbildung 47: Ergebnisse des Chargenscreenings bezüglich Totalgehalt und Kapazitätsfaktor (Sixt & Strube 2018b).	96
Abbildung 48: Simulation der Perkolation der einzelnen Weißdornchargen (Sixt & Strube 2018b).	97
Abbildung 49: links: Fingerprint IR Spektren der Weißdornchargen, grau: viele Blüten, schwarz: wenig Blüten, rechts: PCA der Spektren (Sixt & Strube 2018b). ...	98
Abbildung 50: Prozessvarianten bei der Gewinnung von pflanzlichen Inhaltsstoffen, Pfad Reinstoff.	99
Abbildung 51: Conceptual Process Design nach (Dimian et al. 2014).	100
Abbildung 52: Schematisches Fließbild des Referenzprozesses.	100

Abbildung 53: Löslichkeit von Artemisinin in verschiedenen organischen Lösungsmitteln und 10 g/l Tween® 80 in Wasser, graue Balken eigene Messungen, schwarze Balken Literaturdaten, * keine Literaturdaten vorhanden, nach (Sixt & Strube 2017b).....	102
Abbildung 54: Gleichgewicht für das System Artemisinin-Beifuß-Aceton, schwarze Linie Totalgehalt (Sixt & Strube 2017b).	103
Abbildung 55: Links: Linearisierung der Zersetzungskinetik zur Modellparameterbestimmung. Rechts: Thermischer Zerfall von Artemisinin bei der Extraktion von Beifuß in Kreislaufführung und Simulation (Sixt & Strube 2017b)...	104
Abbildung 56: Gegenüberstellung von Heißwasserextraktion und konventioneller Extraktion, schwarze waagrechte Linie markiert 95 % Ausbeute (Sixt & Strube 2017b).	105
Abbildung 57: Versuchsdaten und Simulation von Heißwasserextraktion und konventioneller Extraktion, schwarze waagrechte Linie markiert 95 % Ausbeute (Sixt & Strube 2017b).	106
Abbildung 58: Auswahl einzelner Prozessschritte zur Gewinnung von Artemisinin.	107
Abbildung 59: Chlorophyll-Aggregate (Wasserzugabe links: 1 Std, rechts: schlagartig).....	108
Abbildung 60: Lösungsmittelscreening für die Flüssig-Flüssig Extraktion.	109
Abbildung 61: Darstellung der Mischungslücken von Toluol und Ethylacetat bei Raumtemperatur.....	110
Abbildung 62: Chromatogramme der LLE mit Toluol.....	111
Abbildung 63: Chromatogramme der LLE mit Natriumcarbonat-Lösung.	112
Abbildung 64: Chromatogramme der LLE mit Toluol mit Extrakt aus der PHWE.	113
Abbildung 65: Chromatogramme der LLE mit Natriumcarbonat-Lösung mit Extrakt aus der PHWE.....	114
Abbildung 66: Dünnschichtchromatographie mit Aceton und Isopropanol.....	115
Abbildung 67: Berechnete Löslichkeitskurve von Artemisinin in Aceton und Isopropanol (60:40).	117
Abbildung 68: Fließbild des neu ausgelegten Laborprozesses.....	118
Abbildung 69: Fließbild des neu ausgelegten Prozesses mit SMB (für Prozessvergleich wird ein Prozess mit Batch-Chromatographie herangezogen). ..	120
Abbildung 70: Prozessüberblick (Konzentration, Reinheit und Ausbeute).	121
Abbildung 71: Vergleich der Investitionskosten.	125

Abbildung 72: Vergleich der Betriebskosten.	127
Abbildung 73: Vergleich der spezifischen Herstellkosten.	128

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über Stoffsysteme.	3
Tabelle 2: Auflistung verschiedener Modellierungsansätze, nach (Kaßing et al. 2010), erweitert.	20
Tabelle 3: Grundoperationen bei der Feedcharakterisierung (Josch et al. 2012; Chémat & Strube 2015)	39
Tabelle 4: Übersicht über die eingesetzten HPLC und GC Methoden.	44
Tabelle 5: Übersicht über Stoffsysteme und Verfahren/Methoden in dieser Arbeit. .	46
Tabelle 6: Geschwindigkeitskonstanten und Reaktionsordnungen (h=Stunde, g=Gramm, L=Liter) (Sixt & Strube 2017a).	53
Tabelle 7: Versuchsplan.	61
Tabelle 8: PLS Modelle mit spektralen Vorbehandlungsmethoden (Sixt & Strube 2018a).	69
Tabelle 9: Übersicht über die Weißdornchargen (Sixt & Strube 2018b).	95
Tabelle 10: Übersicht über die Simulationsergebnisse der Weißdornchargen (Sixt & Strube 2018b).	97
Tabelle 11: Kostenschätzung, nach (AACE 2011).	124

9. Literatur

AACE 2011. COST ESTIMATE CLASSIFICATION SYSTEM: AS APPLIED IN ENGINEERING, PROCUREMENT, AND CONSTRUCTION FOR THE PROCESS INDUSTRIES.

Akgün, M., Akgün, N.A., Dinçer, S. 2000. Extraction and Modeling of Lavender Flower Essential Oil Using Supercritical Carbon Dioxide. *Ind. Eng. Chem. Res.* 39 (2), 473–477. 10.1021/ie9904798.

Aliud Pharma 2012. Gebrauchsinformation: Information für Anwender: Crataegus® AL 450 mg Filmtabletten, Laichingen. URL: <https://www.aliva.de/images/ecommerce/00/01/00013178_2012-05_de_o.pdf>.

Al-Jabari, M. 2003. Modeling analytical tests of supercritical fluid extraction from solids with langmuir kinetics. *Chemical Engineering Communications* 190 (12), 1620–1640. 10.1080/713711192.

Altenhöner, U., Meurer, M., Strube, J., Schmidt-Traub, H. 1997. Parameter estimation for the simulation of liquid chromatography. *Journal of Chromatography A* 769 (1), 59–69. 10.1016/S0021-9673(97)00173-8.

Ardeypharm 2008. Gebrauchsinformation: Information für den Anwender: Ardeycordal®, Herdecke.

Armbrüster, N. 2017. Health Claims für Botanicals - aktuelle Entwicklungen. *Zeitschrift für Arznei- und Gewürzpflanzen* 22 (2), 63–65.

Atkins, P.W., Paula, J. de, Bär, M. 2013. *Physikalische Chemie*, 5th ed. Wiley-VCH Verl., Weinheim.

Baerns, M. 2006. *Technische Chemie*. Wiley-VCH-Verl., Weinheim.

Bart, H.-J., Pilz, S. 2011. *Industrial scale natural products extraction*. Wiley-VCH, Weinheim.

Both, S. 2015. *Systematische Verfahrensentwicklung für pflanzlich basierte Produkte im regulatorischen Umfeld*. Shaker, Aachen.

Both, S., Chemat, F., Strube, J. 2014. Extraction of polyphenols from black tea--conventional and ultrasound assisted extraction. *Ultrasonics sonochemistry* 21 (3), 1030–1034. 10.1016/j.ultsonch.2013.11.005.

Brown, G. 2006. Artemisinin and a new generation of antimalarial drugs. *Education in Chemistry*.

Bulley, N.R., Fattori, M., Meisen, A., Moyls, L. 1984. Supercritical fluid extraction of vegetable oil seeds. *J Am Oil Chem Soc* 61 (8), 1362–1365. 10.1007/BF02542243.

Bundesregierung 2017. *Fortschritt durch Forschung und Innovation: Bericht zur Umsetzung der Hightech-Strategie*.

- Cacace, J.E., Mazza, G. 2003. Mass transfer process during extraction of phenolic compounds from milled berries. *Journal of Food Engineering* 59 (4), 379–389. 10.1016/S0260-8774(02)00497-1.
- Carrín, M.E., Crapiste, G.H. 2008. Mathematical modeling of vegetable oil–solvent extraction in a multistage horizontal extractor. *Journal of Food Engineering* 85 (3), 418–425. 10.1016/j.jfoodeng.2007.08.003.
- Casida, J.E. (Ed.) 1973. *Pyrethrum, the natural insecticide*. Academic Press, New York.
- Catchpole, O.J., Grey, J.B., Smallfield, B.M. 1996. Near-critical extraction of sage, celery, and coriander seed. *The Journal of Supercritical Fluids* 9 (4), 273–279. 10.1016/S0896-8446(96)90058-3.
- Chalermchat, Y., Fincan, M., Dejmek, P. 2004. Pulsed electric field treatment for solid–liquid extraction of red beetroot pigment: Mathematical modelling of mass transfer. *Journal of Food Engineering* 64 (2), 229–236. 10.1016/j.jfoodeng.2003.10.002.
- Chémat, F., Strube, J. 2015. *Green extraction of natural products: Theory and practice*. Wiley-VCH Verlag, Weinheim, Germany.
- Chémat, F., Vian, M.A., Cravotto, G. 2012. Green extraction of natural products: concept and principles. *International journal of molecular sciences* 13 (7), 8615–8627. 10.3390/ijms13078615.
- Chia, S.L., Sulaiman, R., Boo, H.C., Muhammad, K., Umanan, F., Chong, G.H. 2015. Modeling of Rice Bran Oil Yield and Bioactive Compounds Obtained Using Subcritical Carbon Dioxide Soxhlet Extraction (SCDS). *Ind. Eng. Chem. Res.* 54 (34), 8546–8553. 10.1021/acs.iecr.5b01621.
- Christen, P., Veuthey, J. 2001. New Trends in Extraction, Identification and Quantification of Artemisinin and its Derivatives. *CMC* 8 (15), 1827–1839. 10.2174/0929867013371563.
- Chung, S.F., Wen, C.Y. 1968. Longitudinal dispersion of liquid flowing through fixed and fluidized beds. *AIChE J.* 14 (6), 857–866. 10.1002/aic.690140608.
- Cocero, M.J., García, J. 2001. Mathematical model of supercritical extraction applied to oil seed extraction by CO₂+saturated alcohol — I. Desorption model. *The Journal of Supercritical Fluids* 20 (3), 229–243. 10.1016/S0896-8446(01)00068-7.
- Dalton, L. 2015. Dielectric Chart. URL: http://depts.washington.edu/eoopic/linkfiles/dielectric_chart%5B1%5D.pdf. Zuletzt geprüft am 12 October 2017.
- del Valle, J.M., de la Fuente, Juan C 2006. Supercritical CO₂ extraction of oilseeds: review of kinetic and equilibrium models. *Critical reviews in food science and nutrition* 46 (2), 131–160. 10.1080/10408390500526514.

- del Valle, J.M., de la Fuente, Juan C., Cardarelli, D.A. 2005. Contributions to supercritical extraction of vegetable substrates in Latin America. *Journal of Food Engineering* 67 (1-2), 35–57. 10.1016/j.jfoodeng.2004.05.051.
- del Valle, J.M., Jiménez, M., Napolitano, P., Zetzl, C., Brunner, G. 2003. Supercritical carbon dioxide extraction of pelletized Jalapeño peppers. *J. Sci. Food Agric.* 83 (6), 550–556. 10.1002/jsfa.1407.
- del Valle, J.M., Napolitano, P., Fuentes, N. 2000. Estimation of Relevant Mass Transfer Parameters for the Extraction of Packed Substrate Beds Using Supercritical Fluids. *Ind. Eng. Chem. Res.* 39 (12), 4720–4728. 10.1021/ie000034f.
- Deutsches Institut für Normung 1996. Grundlagen der Messtechnik Teil 3: Auswertung von Messungen einer einzelnen Meßgröße, Messunsicherheiten. Beuth Verlag GmbH 17.020.
- Diankov, S., Simeonov, E., Tomova, K. 2008. Modelling of Multistage Extraction Kinetics for *Nicotiana tabacum* L.--Water System. *Journal of the University of Chemical Technology and Metallurgy* 43 (1), 119–124.
- Dimian, A.C., Bildea, C.S., Kiss, A.A. 2014. Integrated design and simulation of chemical processes. Elsevier, Amsterdam, Boston, Heidelberg.
- Ditz, R., Gerard, D., Hagels, H., Igl, N., Schäffler, M., Schulz, H., Stürtz, M., Tegtmeier, M., Treutwein, J., Strube, J., Chemat, F., Cravotto, G. 2017. Phytoextracts: Proposal towards a new comprehensive Research Focus, Frankfurt.
- DocMorris 2017. Euratesim 320 mg/40 mg Filmdabletten. URL: <https://www.docmorris.de/euratesim-320-mg40-mg-filmdabletten/08404949?wt_mc=psm.psm_cpc.medizinfuchs.default.&erid=1507286926572768301>.
- Döker, O., Salgin, U., Yildiz, N., Aydoğmuş, M., Çalimli, A. 2010. Extraction of sesame seed oil using supercritical CO₂ and mathematical modeling. *Journal of Food Engineering* 97 (3), 360–366. 10.1016/j.jfoodeng.2009.10.030.
- Döker, O., Salgin, U., Şanal, İ., Mehmetoğlu, Ü., Çalimli, A. 2004. Modeling of extraction of β -carotene from apricot bagasse using supercritical CO₂ in packed bed extractor. *The Journal of Supercritical Fluids* 28 (1), 11–19. 10.1016/S0896-8446(03)00006-8.
- Duke, M.V., Paul, R.N., Elsohly, H.N., Sturtz, G., Duke, S.O. 1994. Localization of Artemisinin and Artemisitene in Foliar Tissues of Glanded and Glandless Biotypes of *Artemisia annua* L. *International Journal of Plant Sciences* 155 (3), 365–372. 10.1086/297173.
- Eckert, F., Klamt, A. 2002. Fast solvent screening via quantum chemistry: COSMO-RS approach. *AIChE J.* 48 (2), 369–385. 10.1002/aic.690480220.
- Egorov, A.G., Salamatina, A.A. 2015. Bidisperse Shrinking Core Model for Supercritical Fluid Extraction. *Chem. Eng. Technol.* 38 (7), 1203–1211. 10.1002/ceat.201400627.

- ElFeraly, F., ElSohly, H. 1990. Method for the isolation of Artemisinin from *Artemisa Annu*.
- Eser, M. 2016. QbD in Downstream Process Development. Dechema, 2016, Clausthal-Zellerfeld.
- Espinoza-Pérez, J.D., Vargas, A., Robles-Olvera, V.J., Rodríguez-Jimenes, G.C., Garcí'a-Alvarado, M.A. 2007. Mathematical modeling of caffeine kinetic during solid-liquid extraction of coffee beans. *Journal of Food Engineering* 81 (1), 72–78. 10.1016/j.jfoodeng.2006.10.011.
- Esquível, M.M., Bernardo-Gil, M.G., King, M.B. 1999. Mathematical models for supercritical extraction of olive husk oil. *The Journal of Supercritical Fluids* 16 (1), 43–58. 10.1016/S0896-8446(99)00014-5.
- Fahlbusch, K.-G., Hammerschmidt, F.-J., Panten, J., Pickenhagen, W., Schatkowski, D., Bauer, K., Garbe, D., Surburg, H. 2003. Flavors and Fragrances, in: Ullmann (Ed.), *Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry*, pp. 74–192.
- FDA 2004. Guidance for Industry: PAT — A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance.
- FDA 2006. Guidance for Industry: Q9 Quality Risk Managment.
- FDA 2017. Q3C - Tables and List: Guidance for Industry.
- Ferreira, S.R.S., Meireles, M.A.A. 2002. Modeling the supercritical fluid extraction of black pepper (*Piper nigrum* L.) essential oil. *Journal of Food Engineering* 54 (4), 263–269. 10.1016/S0260-8774(01)00212-6.
- Fintelmann, V., Weiß, R.F. 2002. *Lehrbuch der Phytotherapie*, 10th ed. Hippokrates-Verl., Stuttgart.
- Fiori, L., Basso, D., Costa, P. 2008. Seed oil supercritical extraction: Particle size distribution of the milled seeds and modeling. *The Journal of Supercritical Fluids* 47 (2), 174–181. 10.1016/j.supflu.2008.08.003.
- Fiori, L., Basso, D., Costa, P. 2009. Supercritical extraction kinetics of seed oil: A new model bridging the 'broken and intact cells' and the 'shrinking-core' models. *The Journal of Supercritical Fluids* 48 (2), 131–138. 10.1016/j.supflu.2008.09.019.
- Fiori, L., Calcagno, D., Costa, P. 2007. Sensitivity analysis and operative conditions of a supercritical fluid extractor. *The Journal of Supercritical Fluids* 41 (1), 31–42. 10.1016/j.supflu.2006.09.005.
- Fiori, L., Lavelli, V., Duba, K.S., Sri Harsha, P.S.C., Mohamed, H.B., Guella, G. 2014. Supercritical CO₂ extraction of oil from seeds of six grape cultivars: Modeling of mass transfer kinetics and evaluation of lipid profiles and tocol contents. *The Journal of Supercritical Fluids* 94, 71–80. 10.1016/j.supflu.2014.06.021.
- FNR 2013. *Leitfaden Biogas: Von der Gewinnung zur Nutzung*, 6th ed. FNR, Gülzow.

- França, L.F. de, Meireles, M.A.A. 2000. Modeling the extraction of carotene and lipids from pressed palm oil (*Elaes guineensis*) fibers using supercritical CO₂. *The Journal of Supercritical Fluids* 18 (1), 35–47. 10.1016/S0896-8446(00)00048-6.
- Goedecke, R. 2011. *Fluidverfahrenstechnik: Grundlagen, Methodik, Technik, Praxis*, 1st ed. Wiley-VCH, Weinheim, Bergstr.
- Goodarznia, I., Eikani, M.H. 1998. Supercritical carbon dioxide extraction of essential oils. *Chemical Engineering Science* 53 (7), 1387–1395. 10.1016/S0009-2509(97)90445-0.
- Goto, M., Roy, B.C., Hirose, T. 1996. Shrinking-core leaching model for supercritical-fluid extraction. *The Journal of Supercritical Fluids* 9 (2), 128–133. 10.1016/S0896-8446(96)90009-1.
- Goto, M., Sato, M., Hirose, T. 1993. Extraction of Peppermint Oil by Supercritical Carbon Dioxide. *J. Chem. Eng. Japan / JCEJ* 26 (4), 401–407. 10.1252/jcej.26.401.
- Goto, M., Smith, J.M., McCoy, B.J. 1990. Kinetics and mass transfer for supercritical fluid extraction of wood. *Ind. Eng. Chem. Res.* 29 (2), 282–289. 10.1021/ie00098a020.
- Grigull, U. 1983. Dielektrizitätskonstante und Ionenprodukt von Wasser und Wasserdampf. *Sonderdruck aus BWK - Brennstoff-Wärme-Kraft* 35 (6).
- Gronemeyer, P., Ditz, R., Strube, J. 2014. Trends in Upstream and Downstream Process Development for Antibody Manufacturing. *Bioengineering* 1 (4), 188–212. 10.3390/bioengineering1040188.
- Grosfils, V. 2009. Modelling and parametric estimation of simulated moving bed chromatographic process (SMB).
- Gudi, G., Krähmer, A., Koudous, I., Strube, J., Schulz, H. 2015. Infrared and Raman spectroscopic methods for characterization of *Taxus baccata* L.--Improved taxane isolation by accelerated quality control and process surveillance. *Talanta* 143, 42–49. 10.1016/j.talanta.2015.04.090.
- Guerrero, M.S., Torres, J.S., Nunez, M.J. 2008. Extraction of polyphenols from white distilled grape pomace: optimization and modelling. *Bioresource technology* 99 (5), 1311–1318. 10.1016/j.biortech.2007.02.009.
- Hesse, M., Meier, H., Zeeh, B. 2005. *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, 7th ed. Thieme, Stuttgart, New York.
- Hevert 2004. Bomacorin 450 mg Weißdorntabletten N, Nussbaum. URL: <https://www.docmorris.de/medias/sys_master/8452192362128000/3137679.pdf>.
- Hexal 2007. Gebrauchsinformation: Information für den Anwender: *Craegium novo* 450 mg, Holzkirchen. URL: <https://m.apotal.de/images/ecommerce/01/35/01359849_2007-07_de_o.pdf>.

- Hiller, K., Melzig, M.F. 2010. Lexikon der Arzneipflanzen und Drogen, 2nd ed. Spektrum, Akad. Verl., Heidelberg.
- Ho, W.E., Peh, H.Y., Chan, T.K., Wong, W.S.F. 2014. Artemisinins: Pharmacological actions beyond anti-malarial. *Pharmacology & therapeutics* 142 (1), 126–139. 10.1016/j.pharmthera.2013.12.001.
- Hofenk de Graaff, J., Roelofs, W.G.T., van Bommel, M.R. 2004. The colourful past: Origins, chemistry and identification of natural dyestuffs. Archetype Publications; Abegg-Stiftung, [London], [Riggisberg, Switzerland].
- Holbrey, J.D., Seddon, K.R. 1999. Ionic Liquids. *Clean Technologies and Environmental Policy* 1 (4), 223–236. 10.1007/s100980050036.
- ICH 2009. Pharmaceutical Development Q8(R2). International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use.
- Ji, J.-b., Lu, X.-h., Cai, M.-q., Xu, Z.-c. 2006. Improvement of leaching process of Geniposide with ultrasound. *Ultrasonics sonochemistry* 13 (5), 455–462. 10.1016/j.ultsonch.2005.08.003.
- Jokic, S., Svilovic, S., Vidovic, S. 2015. Modelling the supercritical CO₂ extraction kinetics of soybean oil. *Croat. J. Food Sci. Technol.* 7 (2), 52–57. 10.17508/CJFST.2015.7.2.05.
- Jork, Funk, Fischer, Wimmer 1989. Dünnschicht-Chromatographie: Reagenzien und Nachweismethoden. VCH, Weinheim.
- Josch, J.P., Both, S., Strube, J. 2012. Characterization of Feed Properties for Conceptual Process Design Involving Complex Mixtures, Such as Natural Extracts. *FNS* 03 (06), 836–850. 10.4236/fns.2012.36112.
- Kaßing, M. 2012. Process development for plant-based extract production. Shaker, Aachen.
- Kaßing, M., Jenelten, U., Schenk, J., Hänsch, R., Strube, J. 2012. Combination of Rigorous and Statistical Modeling for Process Development of Plant-Based Extractions Based on Mass Balances and Biological Aspects. *Chem. Eng. Technol.* 35 (1), 109–132. 10.1002/ceat.201100268.
- Kaßing, M., Jenelten, U., Schenk, J., Strube, J. 2010. A New Approach for Process Development of Plant-Based Extraction Processes. *Chem. Eng. Technol.* 33 (3), 377–387. 10.1002/ceat.200900480.
- Kessler, W. 2007. Multivariate Datenanalyse für die Pharma-, Bio- und Prozessanalytik. Wiley-VCH, Weinheim.
- Kim, K.H., Hong, J. 2001. Desorption kinetic model for supercritical fluid extraction of spearmint leaf oil. *Separation Science and Technology* 36 (7), 1437–1450. 10.1081/SS-100103880.

- Kim, K.H., Hong, J. 2002. A mass transfer model for super- and near-critical CO₂ extraction of spearmint leaf oil. *Separation Science and Technology* 37 (10), 2271–2288. 10.1081/SS-120003513.
- Klamt, A., Schüürmann, G. 1993. COSMO: A new approach to dielectric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* (5), 799. 10.1039/p29930000799.
- Koudous, I. 2017. *Stoffdatenbasierte Verfahrensentwicklung zur Isolierung von Wertstoffen aus Pflanzenextrakten*, 1st ed. Shaker, Herzogenrath.
- Koudous, I., Both, S., Gudi, G., Schulz, H., Strube, J. 2014. Process design based on physicochemical properties for the example of obtaining valuable products from plant-based extracts. *Comptes Rendus Chimie* 17 (3), 218–231. 10.1016/j.crci.2013.11.003.
- Kriesten, E., Mayer, D., Alsmeyer, F., Minnich, C.B., Greiner, L., Marquardt, W. 2008. Identification of unknown pure component spectra by indirect hard modeling. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems* 93 (2), 108–119. 10.1016/j.chemolab.2008.05.002.
- Krishna, S., Bustamante, L., Haynes, R.K., Staines, H.M. 2008. Artemisinins: their growing importance in medicine. *Trends in pharmacological sciences* 29 (10), 520–527. 10.1016/j.tips.2008.07.004.
- Kumar, S., Gupta Kumar, S., Singh, D. 2004. Process for isolating Artemisinin from *Artemisia annua*.
- Lapkin, A.A., Peters, M., Greiner, L., Chemat, S., Leonhard, K., Liauw, M.A., Leitner, W. 2010. Screening of new solvents for artemisinin extraction process using *ab initio* methodology. *Green Chem* 12 (2), 241–251. 10.1039/B922001A.
- Lee, A.K.K., Bulley, N.R., Fattori, M., Meisen, A. 1986. Modelling of supercritical carbon dioxide extraction of canola oilseed in fixed beds. *J Am Oil Chem Soc* 63 (7), 921–925. 10.1007/BF02540928.
- Leistner, E. 2005. Die Biologie der Taxane. *Pharmazie in unserer Zeit* 34 (2), 98–103. 10.1002/pauz.200400108.
- Lenihan, J.R., Tsuruta, H., Diola, D., Renninger, N.S., Regentin, R. 2008. Developing an industrial artemisinic acid fermentation process to support the cost-effective production of antimalarial artemisinin-based combination therapies. *Biotechnol Progress* 24 (5), 1026–1032. 10.1002/btpr.27.
- Levenspiel, O. 1999. *Chemical reaction engineering*, 3rd ed. Wiley, New York.
- Li, Y.-S., Church, J.S. 2014. Raman spectroscopy in the analysis of food and pharmaceutical nanomaterials. *Journal of food and drug analysis* 22 (1), 29–48. 10.1016/j.jfda.2014.01.003.
- Lightburn, B., Mazza, G. 2016. *An Introduction to the green, clean and economical Mazza Extraction Technology. Green Extraction of Natural Products 2016*, 2016, Turin.

- Liu, C.-Z., Zhou, H.-Y., Zhao, Y. 2007. An effective method for fast determination of artemisinin in *Artemisia annua* L. by high performance liquid chromatography with evaporative light scattering detection. *Analytica Chimica Acta* 581 (2), 298–302. 10.1016/j.aca.2006.08.038.
- López-Padilla, A., Ruiz-Rodriguez, A., Reglero, G., Fornari, T. 2017. Supercritical carbon dioxide extraction of *Calendula officinalis*: Kinetic modeling and scaling up study. *The Journal of Supercritical Fluids* 130, 292–300. 10.1016/j.supflu.2017.03.033.
- Lucas, S., Calvo, M.P., García-Serna, J., Palencia, C., Cocero, M.J. 2007. Two-parameter model for mass transfer processes between solid matrixes and supercritical fluids: Analytical solution. *The Journal of Supercritical Fluids* 41 (2), 257–266. 10.1016/j.supflu.2006.10.007.
- Machmudah, S., Sulaswatty, A., Sasaki, M., Goto, M., Hirose, T. 2006. Supercritical CO₂ extraction of nutmeg oil: Experiments and modeling. *The Journal of Supercritical Fluids* 39 (1), 30–39. 10.1016/j.supflu.2006.01.007.
- Macías-Sánchez, M.D., Serrano, C.M., Rodríguez, M.R., Martínez de la Ossa, Enrique 2009. Kinetics of the supercritical fluid extraction of carotenoids from microalgae with CO₂ and ethanol as cosolvent. *Chemical Engineering Journal* 150 (1), 104–113. 10.1016/j.cej.2008.12.006.
- Madras, G., Thibaud, C., Erkey, C., Akgerman, A. 1994. Modeling of supercritical extraction of organics from solid matrices. *AIChE J.* 40 (5), 777–785. 10.1002/aic.690400505.
- Mantell, C., Rodríguez, M., Martínez de la Ossa, E 2002. Semi-batch extraction of anthocyanins from red grape pomace in packed beds: Experimental results and process modelling. *Chemical Engineering Science* 57 (18), 3831–3838. 10.1016/S0009-2509(02)00320-2.
- Marrone, C., Poletto, M., Reverchon, E., Stassi, A. 1998. Almond oil extraction by supercritical CO₂: Experiments and modelling. *Chemical Engineering Science* 53 (21), 3711–3718. 10.1016/S0009-2509(98)00150-X.
- Martínez, J., Monteiro, A.R., Rosa, P.T.V., Marques, M.O.M., Meireles, M.A.A. 2003. Multicomponent Model To Describe Extraction of Ginger Oleoresin with Supercritical Carbon Dioxide. *Ind. Eng. Chem. Res.* 42 (5), 1057–1063. 10.1021/ie020694f.
- Matousek, P., Towrie, M., Parker, A.W. 2002. Fluorescence background suppression in Raman spectroscopy using combined Kerr gated and shifted excitation Raman difference techniques. *J. Raman Spectrosc.* 33 (4), 238–242. 10.1002/jrs.840.
- Mazza, G., Pronyk, C. 2014. Pressurized low polarity water extraction apparatus and methods of use.
- Mazza Innovation Ltd. 2015. Homepage of Mazza Innovation. URL: <<http://mazzainnovation.com/>>.

- Mazza Innovation Ltd. 2017. How PhytocelanTM Works. URL: <<https://mazzainnovation.com/our-method/>>.
- Meindersma, G.W., Hansmeier, A.R., Haan, A.B. de 2010. Ionic Liquids for Aromatics Extraction. Present Status and Future Outlook. *Ind. Eng. Chem. Res.* 49 (16), 7530–7540. 10.1021/ie100703p.
- Millward, D.J. 1999. The nutritional value of plant-based diets in relation to human amino acid and protein requirements. *Proc. Nutr. Soc.* 58 (02), 249–260. 10.1017/S0029665199000348.
- Mongkholkhajornsilp, D., Douglas, S., Douglas, P.L., Elkamel, A., Teppaitoon, W., Pongamphai, S. 2005. Supercritical CO₂ extraction of nimbin from neem seeds—a modelling study. *Journal of Food Engineering* 71 (4), 331–340. 10.1016/j.jfoodeng.2004.08.007.
- Moroni, L., Gellini, C., Miranda, M.M., Salvi, P.R., Foresti, M.L., Innocenti, M., Loglio, F., Salvietti, E. 2008. Raman and infrared characterization of the vibrational properties of the antimalarial drug artemisinin. *J. Raman Spectrosc.* 39 (2), 276–283. 10.1002/jrs.1880.
- Moulijn, J.A., Stankiewicz, A., Grievink, J., Górak, A. 2008. Process intensification and process systems engineering: A friendly symbiosis. *Computers & Chemical Engineering* 32 (1-2), 3–11. 10.1016/j.compchemeng.2007.05.014.
- Nagy, B., Simándi, B. 2008. Effects of particle size distribution, moisture content, and initial oil content on the supercritical fluid extraction of paprika. *The Journal of Supercritical Fluids* 46 (3), 293–298. 10.1016/j.supflu.2008.04.009.
- Ndocko Ndocko, E., Bäcker, W., Strube, J. 2008. Process Design Method for Manufacturing of Natural Compounds and Related Molecules. *Separation Science and Technology* 43 (3), 642–670. 10.1080/01496390701812525.
- Ndocko Ndocko, E., Ditz, R., Josch, J.-P., Strube, J. 2011. New Material Design Strategy for Chromatographic Separation Steps in Bio-Recovery and Downstream Processing. *Chemie Ingenieur Technik* 83 (1-2), 113–129. 10.1002/cite.201000158.
- Nobel Foundation 2015. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2015.
- Özkal, S.G., Yener, M.E., Bayındırlı, L. 2005. Mass transfer modeling of apricot kernel oil extraction with supercritical carbon dioxide. *The Journal of Supercritical Fluids* 35 (2), 119–127. 10.1016/j.supflu.2004.12.011.
- Peker, H., Srinivasan, M.P., Smith, J.M., McCoy, B.J. 1992. Caffeine extraction rates from coffee beans with supercritical carbon dioxide. *AIChE J.* 38 (5), 761–770. 10.1002/aic.690380513.
- Perrut, M., Clavier, J.Y., Poletto, M., Reverchon, E. 1997. Mathematical Modeling of Sunflower Seed Extraction by Supercritical CO₂. *Ind. Eng. Chem. Res.* 36 (2), 430–435. 10.1021/ie960354s.
- Peters, M.S., Timmerhaus, K.D., West, R.E. 2003. Plant design and economics for chemical engineers, 5th ed. McGraw-Hill, New York.

- Pfennig, A. 2011. Wissensbasierte Designmethode zur Auslegung von maßgeschneiderten Feststoffextraktionen auf der Basis von Laborversuchen.
- Ph. Eur. 2016. Europäisches Arzneibuch DVD-ROM 8. Ausgabe, Grundwerk 2014 (Ph. Eur. 8.0) inkl. 1. bis 8. Nachtrag (Ph.Eur. 8.1 bis 8.8): Amtliche deutsche Ausgabe, 1st ed. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart.
- Pilloy, J. 2010. Artemisinin market quantities and pricing, 2010, Madagascar.
- Pinelo, M., Sineiro, J., Núñez, M.J. 2006. Mass transfer during continuous solid–liquid extraction of antioxidants from grape byproducts. *Journal of Food Engineering* 77 (1), 57–63. 10.1016/j.jfoodeng.2005.06.021.
- Plaza, M., Turner, C. 2015. Pressurized hot water extraction of bioactives. *TrAC Trends in Analytical Chemistry* 71, 39–54. 10.1016/j.trac.2015.02.022.
- Poletto, M., Reverchon, E. 1996. Comparison of Models for Supercritical Fluid Extraction of Seed and Essential Oils in Relation to the Mass-Transfer Rate. *Ind. Eng. Chem. Res.* 35 (10), 3680–3686. 10.1021/ie9600093.
- Rathore, A.S., Velayudhan, A. 2003. Scale-up and optimization in preparative chromatography: Principles and biopharmaceutical applications. Marcel Dekker, New York, NY [u.a.].
- Reis-Vasco, E.M.C., Coelho, J.A.P., Palavra, A.M.F., Marrone, C., Reverchon, E. 2000. Mathematical modelling and simulation of pennyroyal essential oil supercritical extraction. *Chemical Engineering Science* 55 (15), 2917–2922. 10.1016/S0009-2509(99)00561-8.
- Reverchon, E. 1996. Mathematical modeling of supercritical extraction of sage oil. *AIChE J.* 42 (6), 1765–1771. 10.1002/aic.690420627.
- Reverchon, E., Daghero, J., Marrone, C., Mattea, M., Poletto, M. 1999. Supercritical Fractional Extraction of Fennel Seed Oil and Essential Oil: Experiments and Mathematical Modeling. *Industrial & Engineering Chemistry Research* 38 (8), 3069–3075. 10.1021/ie990015.
- Reverchon, E., Kaziunas, A., Marrone, C. 2000. Supercritical CO₂ extraction of hiprose seed oil: Experiments and mathematical modelling. *Chemical Engineering Science* 55 (12), 2195–2201. 10.1016/S0009-2509(99)00519-9.
- Reverchon, E., Marrone, C. 1997. Supercritical extraction of clove bud essential oil: Isolation and mathematical modeling. *Chemical Engineering Science* 52 (20), 3421–3428. 10.1016/S0009-2509(97)00172-3.
- Reverchon, E., Marrone, C. 2001. Modeling and simulation of the supercritical CO₂ extraction of vegetable oils. *The Journal of Supercritical Fluids* 19 (2), 161–175. 10.1016/S0896-8446(00)00093-0.
- Reverchon, E., Sesti Osseo, L., Gorgoglione, D. 1994. Supercritical CO₂ extraction of basil oil: Characterization of products and process modeling. *The Journal of Supercritical Fluids* 7 (3), 185–190. 10.1016/0896-8446(94)90024-8.

- Rosa, R.H., Atzingen, G.V. von, Belandria, V., Oliveira, A.L., Bostyn, S., Rabi, J.A. 2016. Lattice Boltzmann simulation of cafestol and kahweol extraction from green coffee beans in high-pressure system. *Journal of Food Engineering* 176, 88–96. 10.1016/j.jfoodeng.2015.07.002.
- Roy, B.C., Goto, M., Hirose, T. 1996. Extraction of Ginger Oil with Supercritical Carbon Dioxide: Experiments and Modeling. *Ind. Eng. Chem. Res.* 35 (2), 607–612. 10.1021/ie950357p.
- Salamatin, A.A. 2017. Detection of Microscale Mass-Transport Regimes in Supercritical Fluid Extraction. *Chem. Eng. Technol.* 40 (5), 829–837. 10.1002/ceat.201600599.
- Sattler, K. 2001. *Thermische trennverfahren: Grundlagen, Auslegung, Apparate*, 3rd ed. Wiley-VCH, Weinheim.
- Schaefer, C., Clicq, D., Lecomte, C., Merschaert, A., Norrant, E., Fotiadu, F. 2014. A Process Analytical Technology (PAT) approach to control a new API manufacturing process: development, validation and implementation. *Talanta* 120, 114–125. 10.1016/j.talanta.2013.11.072.
- Schaper und Brümmer 2013. *Gebrauchsinformation: Information für den Anwender: Esbericard® novo Dragees, Salzgitter*. URL: <http://www.schaper-bruemmer.de/fileadmin/docs/beipackzettel/Gebrauchsinformationen_Esbericard_novo_Dragees.pdf>.
- Schmidt-Traub, H. 2013. *Preparative chromatography*, 2nd ed. Wiley-VCH Verlag, Weinheim.
- Schwabe 2006. *Gebrauchsinformation: Crataegutt® novo 450 mg, Karlsruhe*. URL: <https://www.docmorris.de/medias/sys_master/h91/hdf/8845213073438/GI-Crataegutt-novo-450-mg.pdf>.
- Schwister, K. (Ed.) 2010. *Taschenbuch der Verfahrenstechnik: Mit 49 Tabellen*, 4th ed. Fachbuchverl. Leipzig im Carl-Hanser-Verl., München.
- Seeberger, P., Lévisque, F., Kopetzki, D. 2011. Method and device for the synthesis of Artemisinin.
- Seikova, I., Simeonov, E. 2003. Determination of Solid Deformation Effect on the Effective Diffusivity During Extraction from Plants. *Separation Science and Technology* 38 (15), 3713–3729. 10.1081/SS-120024225.
- Seikova, I., Simeonov, E., Ivanova, E. 2004. Protein leaching from tomato seed—experimental kinetics and prediction of effective diffusivity. *Journal of Food Engineering* 61 (2), 165–171. 10.1016/S0260-8774(03)00083-9.
- Sherma, J., Waksmundzka-Hajnos, M., Kowalska, T. (Eds.) 2008. *Thin layer chromatography in phytochemistry*. CRC Press, Boca Raton.
- Simeonov, E., Koleva, V. 2008. Solid-Liquid Extraction from Roots of *Geranium sanguineum* L. *J. Univ. Chem. Technol. Metal* 43 (4), 409–412.

- Simeonov, E., Seikova, I., Pentchev, I., Mintchev, A. 2003. Modeling of a Screw Solid–Liquid Extractor through Concentration Evolution Experiments. *Ind. Eng. Chem. Res.* 42 (7), 1433–1438. 10.1021/ie020485v.
- Simeonov, E., Tsibranska, I., Minchev, A. 1999. Solid–liquid extraction from plants — experimental kinetics and modelling. *Chemical Engineering Journal* 73 (3), 255–259. 10.1016/S1385-8947(99)00030-3.
- Sixt, M., Koudous, I., Strube, J. 2016. Process design for integration of extraction, purification and formulation with alternative solvent concepts. *Comptes Rendus Chimie* 19 (6), 733–748. 10.1016/j.crci.2015.12.016.
- Sixt, M., Strube, J. 2017a. Pressurized hot water extraction of 10-deacetylbaccatin III from yew for industrial application. *Resource-Efficient Technologies* 3 (2), 177–186. 10.1016/j.reffit.2017.03.007.
- Sixt, M., Strube, J. 2017b. Systematic and Model-Assisted Evaluation of Solvent Based- or Pressurized Hot Water Extraction for the Extraction of Artemisinin from *Artemisia annua* L. *Processes* 5 (4), 86. 10.3390/pr5040086.
- Sixt, M., Strube, J. 2018a. In-Line Raman Spectroscopy and Advanced Process Control for the Extraction of Anethole and Fenchone from Fennel Fruits (*Foeniculum vulgare* L. MILL.). *Comptes Rendus Chimie* 21 (2), 97–103. 10.1016/j.crci.2017.12.004.
- Sixt, M., Strube, J. 2018b. Systematic Design and Evaluation of an Extraction Process for Traditionally Used Herbal Medicine on the Example of Hawthorn (*Crataegus monogyna* JACQ.). *Processes* 6 (7), 73. 10.3390/pr6070073.
- Škerget, M., Knez, Ž. 2001. Modelling high pressure extraction processes. *Computers & Chemical Engineering* 25 (4-6), 879–886. 10.1016/S0098-1354(01)00662-7.
- Skoog, D.A., Crouch, S.R., Holler, F.J. 2013. *Instrumentelle Analytik: Grundlagen, Geräte, Anwendungen*, 6th ed. Springer, Berlin [u.a.].
- SolSep BV 2017. Data sheet: SolSep NF 090101.
- Souza, A.T. de, Benazzi, T.L., Grings, M.B., Cabral, V., Antônio da Silva, E., Cardozo-Filho, L., Ceva Antunes, O.A. 2008. Supercritical extraction process and phase equilibrium of Candeia (*Eremanthus erythropappus*) oil using supercritical carbon dioxide. *The Journal of Supercritical Fluids* 47 (2), 182–187. 10.1016/j.supflu.2008.08.001.
- Sovová, H. 1994. Rate of the vegetable oil extraction with supercritical CO₂—I. Modelling of extraction curves. *Chemical Engineering Science* 49 (3), 409–414. 10.1016/0009-2509(94)87012-8.
- Sovová, H. 2005. Mathematical model for supercritical fluid extraction of natural products and extraction curve evaluation. *The Journal of Supercritical Fluids* 33 (1), 35–52. 10.1016/j.supflu.2004.03.005.

- Sovová, H., Komers, R., Kučera, J., Jež, J. 1994. Supercritical carbon dioxide extraction of caraway essential oil. *Chemical Engineering Science* 49 (15), 2499–2505. 10.1016/0009-2509(94)E0058-X.
- Stamenić, M., Zizovic, I., Orlović, A., Skala, D. 2008. Mathematical modelling of essential oil SFE on the micro-scale—Classification of plant material. *The Journal of Supercritical Fluids* 46 (3), 285–292. 10.1016/j.supflu.2008.03.007.
- Stankiewicz, A., Moulijn, J.A. 2002. Process Intensification. *Ind. Eng. Chem. Res.* 41 (8), 1920–1924. 10.1021/ie011025p.
- Stankiewicz, A., Moulijn, J.A. (Eds.) 2004. *Process intensifications: History, philosophy, principles*. Dekker, New York.
- Šťastová, J., Jež, J., Bártlová, M., Sovová, H. 1996. Rate of the vegetable oil extraction with supercritical CO₂—III. Extraction from sea buckthorn. *Chemical Engineering Science* 51 (18), 4347–4352. 10.1016/0009-2509(96)00263-1.
- Strehle, M.A., Rösch, P., Baranska, M., Schulz, H., Popp, J. 2005. On the way to a quality control of the essential oil of fennel by means of Raman spectroscopy. *Biopolymers* 77 (1), 44–52. 10.1002/bip.20178.
- Strube, J. 1996. *Simulation und Optimierung kontinuierlicher Simulated-Moving-Bed (SMB)-Chromatographie-Prozesse*.
- Strube, J., Altenhöner, U., Meurer, M., Schmidt-Traub, H., Schulte, M. 1997. Dynamic simulation of simulated moving-bed chromatographic processes for the optimization of chiral separations. *Journal of Chromatography A* 769 (1), 81–92. 10.1016/S0021-9673(97)00236-7.
- Sulzer Chemtech 2017. *Membrane Technology*.
- Taha, M.N., Krawinkel, M.B., Morlock, G.E. 2015. High-performance thin-layer chromatography linked with (bio)assays and mass spectrometry - a suited method for discovery and quantification of bioactive components? Exemplarily shown for turmeric and milk thistle extracts. *Journal of chromatography. A* 1394, 137–147. 10.1016/j.chroma.2015.03.029.
- TheGlobalFund 2016. *Global Artemisinin Manufacturers Consultation, 2016*, Chengdu.
- Tu, Y. 2017. *From Artemisia annua L. to Artemisinins: The Discovery and Development of Artemisinins and Antimalarial Agents*. Elsevier Science, San Diego.
- Uhlenbrock, L., Sixt, M., Strube, J. 2017. Quality-by-Design (QbD) process evaluation for phytopharmaceuticals on the example of 10-deacetylbaccatin III from yew. *Resource-Efficient Technologies* 3 (2), 137–143. 10.1016/j.reffit.2017.03.001.
- van Wyk, B.-E., Wink, C., Wink, M. 2015. *Handbuch der Arzneipflanzen: Ein Bildatlas*, 3rd ed. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.
- VDI Wärmeatlas 2010, 2nd ed. Springer, Heidelberg u.a.

- Veloso, G.O., Thomas, G.C., Krioukov, V.G. 2008. A mathematical model of extraction in countercurrent crossed flows. *Chemical Engineering and Processing: Process Intensification* 47 (9-10), 1470–1477. 10.1016/j.cep.2007.04.001.
- Wang, C.-H., Wang, Y.-X., Liu, H.-J. 2011. Validation and application by HPLC for simultaneous determination of vitexin-2"-O-glucoside, vitexin-2"-O-rhamnoside, rutin, vitexin, and hyperoside. *Journal of Pharmaceutical Analysis* 1 (4), 291–296. 10.1016/j.jpha.2011.09.003.
- Wichtl, M., Bauer, R. (Eds.) 2009. *Teedrogen und Phytopharmaka: Ein Handbuch für die Praxis auf wissenschaftlicher Grundlage*, 5th ed. Wiss. Verl.-Ges, Stuttgart.
- Winitorn, A., Douglas, P.L., Douglas, S., Pongampai, S., Teppaitoon, W. 2008. Modeling the extraction of valuable substances from natural plants using solid-liquid extraction. *Chemical Engineering Communications* 195 (11), 1457–1464. 10.1080/00986440801967288.
- Wold, H. 1974. Causal flows with latent variables. *European Economic Review* 5 (1), 67–86. 10.1016/0014-2921(74)90008-7.
- Wu, W., Hou, Y. 2001. Mathematical modeling of extraction of egg yolk oil with supercritical CO₂. *The Journal of Supercritical Fluids* 19 (2), 149–159. 10.1016/S0896-8446(00)00089-9.
- Wyman, J. 1931. THE DIELECTRIC CONSTANT OF MIXTURES OF ETHYL ALCOHOL AND WATER FROM -5 TO 40°. *J. Am. Chem. Soc.* 53 (9), 3292–3301. 10.1021/ja01360a012.
- Yamazen Corporation 2017. *Method Transfer from TLC to Column Chromatography: Technical Bulletin No. 70*.
- Zientek, N., Meyer, K., Kern, S., Maiwald, M. 2016. Quantitative Online NMR Spectroscopy in a Nutshell. *Chemie Ingenieur Technik* 88 (6), 698–709. 10.1002/cite.201500120.
- Zizovic, I., Stamenić, M., Orlović, A., Skala, D. 2005. Supercritical carbon dioxide essential oil extraction of Lamiaceae family species: Mathematical modelling on the micro-scale and process optimization. *Chemical Engineering Science* 60 (23), 6747–6756. 10.1016/j.ces.2005.03.068.
- Zizovic, I., Stamenić, M., Orlović, A., Skala, D. 2007. Supercritical carbon dioxide extraction of essential oils from plants with secretory ducts: Mathematical modelling on the micro-scale. *The Journal of Supercritical Fluids* 39 (3), 338–346. 10.1016/j.supflu.2006.03.009.
- Zlatkis, A., Kaiser, R.E. 1977. *HPTLC, high performance thin-layer chromatography*. Elsevier Scientific Pub. Co., Amsterdam, New York.

Maximilian Sixt

Geburtsdatum
Geburtsort
Familienstand

Persönliche Daten

14.04.1991
München
Verheiratet

Beruflicher Werdegang

Seit August 2018

Projektingenieur Lanxess Deutschland GmbH

September 2016 – Juni 2018

Wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für
Thermische Verfahrens- und Prozesstechnik,
TU Clausthal, Clausthal-Zellerfeld

Praktika

Oktober 2014 – Dezember 2014

Symrise AG, Holzminden

April 2013 – Mai 2013

Infineon Technologies AG, Regensburg

Januar 2011 – März 2011

ZF Passau GmbH, Passau

Hochschulstudium

Oktober 2013 – Juli 2016

Master Chemieingenieurwesen, TU Clausthal,
Clausthal-Zellerfeld

April 2011 – Oktober 2013

Bachelor Chemieingenieurwesen, TU
Clausthal, Clausthal-Zellerfeld

Schulbildung

September 2001 – Juni 2010

Gabelsberger Gymnasium, Mainburg

Remscheid, den 14.08.2018

